

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

248

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Joseph-Jean-Gabriel DELORT

Né le 13 Avril 1908, à Paris

A PROPOS DE CERTAINES FORMES

DE

CIRRHOSSES ATROPHIQUES SUBAIGUES

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Joseph-Jean-Gabriel DELORT

Né le 13 Avril 1908, à Paris

A PROPOS DE CERTAINES FORMES

DE

CIRRHOSES ATROPHIQUES SUBAIGUES

Président : M. LEREBoullet, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1938

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET. Physiologie.
 DE GENNES Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiatrie
 MÉNÉGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophthalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 GUÉNIOT..... Obstétrique.
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..		BASSET	
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	Clinique chirurgicale.
DONZELOT	Clinique médicale.	MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLERY- RADOT.....			
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	Clinique obstétricale.		
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES FRÈRES

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. LEREBoullet

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Première Enfance

Médecin de l'Hospice des Enfants-Assistés

Membre de l'Académie de Médecine

*Qu'il veuille bien trouver ici le té-
moignage de ma vive gratitude.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ R. MOREAU

Médecin de l'Hospice de Bicêtre

*Qui m'a inspiré l'idée de ce travail,
qu'il me permette de lui exprimer ici
toute ma reconnaissance et mon respectueux
attachement.*

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR HARTMANN.

MONSIEUR LE DOCTEUR LÉCHELLE.

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MONDOR.

MONSIEUR LE DOCTEUR PAGNIEZ.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE.

MONSIEUR LE DOCTEUR BOIDIN.

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR PRUVOST.

MONSIEUR LE DOCTEUR GAUTIER.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR-
VALLÉRY-RADOT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEREBoulLET.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MOREAU.

MONSIEUR LE DOCTEUR MILHIT.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LELONG

A MONSIEUR LE DOCTEUR HILLEMAND

A MONSIEUR LE DOCTEUR SOULIÉ

A MONSIEUR LE DOCTEUR DEGOS

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. ALBOT

INTRODUCTION

Depuis une vingtaine d'années les travaux allemands et les travaux suédois, par des statistiques impressionnantes, ont mis en valeur l'existence de *formes dégradées d'ictère grave avec atrophie hépatique*.

Ces formes à allure *subaiguë* ou *subchronique*, constituent des complexes anatomo-cliniques qui par des transitions successives relient l'ictère grave proprement dit à la cirrhose de Laënnec tout au moins dans ses formes aiguës. Elles constituent de ce fait une entité nosologique importante.

Ce ne sont pas des cirrhoses anciennes dont l'épisode terminal affecte une marche suraiguë — ce sont des affections primitives d'évolution variable mais relativement rapide.

De toute façon c'est assez rarement que l'on observe, du moins en France, de telles affections. Quelques observations en ont été rapportées, parmi lesquelles celles de FIESSINGER, de CHABROL, de LOEPER, de CHIRAY.

Nous avons eu personnellement l'occasion d'en étudier trois cas dans le service de notre maître, M. le professeur agrégé MOREAU, et nous avons cru utile d'esquisser une étude d'ensemble de ces variétés nouvelles de cirrhoses aiguës étant donné leur intérêt anatomo-clinique.

De nombreuses appellations leur ont été données dans

les différentes descriptions qu'en ont données leurs auteurs : LEPEHNE propose le nom d'*atrophie subaiguë* ou *subchronique* suivant le cas, REICHE celui de *cirrhoses aiguës* ; ANTONELLI celui d'*hépatite interstitielle flaccide*, FIESSINGER celui de *cirrhose cicatricielle aiguë*, VILLARET et JUSTIN BESANÇON dans le Traité de WIDAL les groupent sous le nom de *cirrhoses atrophiques subaiguës*. Tout dernièrement enfin on a proposé celui d'*ictère grave prolongé cirrhogène* (ALBOT et THIÉBAULT).

Ces différentes appellations montrent la diversité des lésions observées, l'importance de certaines — elles trahissent aussi l'embarras des auteurs, la gêne qu'ils ont éprouvée souvent à classer de telles affections.

Ces formes intermédiaires entre l'ictère grave par atrophie jaune aiguë et la cirrhose proprement dite, semblent néanmoins devoir entrer dans le *cadre des cirrhoses malignes* dont elles constituent une variété nouvelle.

Nous verrons plus loin qu'il est impossible de donner de ces cirrhoses atrophiques subaiguës tant sur le terrain clinique qu'anatomo-pathologique, une description rigide. Nous essaierons d'en dégager les modalités cliniques les plus couramment observées, d'en montrer enfin les lésions principales et tout à fait particulières que l'on rencontre en pareils cas.

Cliniquement en effet et d'une façon schématique ces *cirrhoses atrophiques subaiguës* se caractérisent par l'apparition d'un *ictère*, souvent d'allure tout à fait banale ; bientôt apparaissent des *signes plus alarmants* : fatigue, amaigrissement, tendance aux hémorragies. Le foie diminue de volume et surtout on voit apparaître à une date d'ailleurs très variable de l'*ascite* et des *œdèmes* ; au fur et à mesure que l'affection évolue l'état général s'aggrave considérablement et la mort survient

au milieu d'un tableau clinique d'ictère grave. L'évolution ne dépasse pas trois à quatre mois en moyenne.

Anatomiquement : deux faits essentiels : *l'atrophie souvent considérable du foie, qui n'est pas induré, et à l'examen microscopique la constatation d'une destruction intense du parenchyme hépatique, associée à des degrés d'ailleurs variables à l'infiltration souvent considérable d'un tissu conjonctif jeune, richement vascularisé, infiltré de lymphocytes, à disposition très anarchique, tantôt réparti en îlots, tantôt étalé par grandes plages* — il ne réalise qu'*exceptionnellement* la sclérose dense, organisée, fibreuse, que l'on observe dans les cirrhoses annulaires banales atrophiques ou hypertrophiques.

HISTORIQUE

Voici déjà longtemps que ROKITANSKI (1842, *Manuel d'anatomie pathologique*) et FRERICHS (1858, Clinique des maladies du foie) ont défini les caractères anatomiques de l'ictère grave avec atrophie jaune aiguë.

Nous n'insisterons pas sur les lésions anatomo-pathologiques bien connues, observées dans l'atrophie jaune aiguë ; mais nous insisterons par contre sur les altérations du tissu conjonctif que l'on peut y observer. Aux côtés de la *nécrose cellulaire*, on constate parfois une *hyperplasie des fibres conjonctives* avec multiplication des noyaux. Dans l'atrophie jaune les cellules plus ou moins autolysées ou homogénéisées laissent voir facilement les mailles vides de la charpente réticulée du lobule qui, uniformément hyperplasiée (réticulose fibrillaire), prend alors les colorants du collagène.

Dans l'atrophie rouge les lésions sont plus évolutives — la fonte autolytique est si complète qu'il ne persiste plus que les fibrilles de réticuline dont les mailles sont remplies de globules rouges et montrent de place en place seulement quelques vestiges épithéliaux atrophiques.

FRERICHS et quelques auteurs (SEVERI) avaient dès le début observé dans un certain nombre de cas l'*hyperplasie du tissu conjonctif* qui subirait une infiltration albumino-fibrineuse et serait riche en corpuscules lym-

phoïdes. ROBIN dans son mémoire (1857) signalait également ce fait. WINIWARTER aurait montré dans un cas où le décès aurait suivi de 24 heures seulement le début du mal, une inflammation importante du tissu conjonctif périphérique de l'îlot.

Mais en France les observations peu nombreuses d'ailleurs, n'ont pas semblé confirmer cette opinion. RENDU dans deux cas personnels n'a pas observé cette prolifération. CORNIL et RANVIER dans leur traité d'*Anatomie pathologique* affirment quant à eux n'avoir jamais vu d'épaississement ni d'inflammation notable du tissu conjonctif.

Mais en 1871, G. SÉE dans un cas publié dans les *Archives de Physiologie* rapportait un cas d'atrophie jaune aiguë assez ancienne et où l'examen anatomo-pathologique montrait « qu'autour des îlots hépatiques le réseau des canaux biliaires pénétrait dans le $\frac{1}{3}$ et même dans la moitié externe des îlots hépatiques. Ces canaux étaient entourés d'un tissu fibroïde — les cellules hépatiques avaient là complètement disparu et il ne restait plus que les capillaires et la charpente fibroïde de l'îlot ».

Mais dans la plupart des cas observés il ne s'agissait le plus souvent que de cas cliniquement typiques d'ictère grave.

MOSSÉ dans sa thèse (1879) sur l'ictère grave rapporte semble-t-il la première observation connue en France d'ictère grave prolongé cirrhogène.

Cette observation (obs. n° 1) est particulièrement intéressante en elle-même et comparable aux observations récentes que nous réunissons dans ce travail.

Il s'agissait d'un homme de 44 ans, non éthylique. A la suite d'un ictère d'allure banale ayant duré 5 à 6 semaines, le malade après quelques jours de guérison

apparente est repris par l'ictère. Le tableau clinique change — l'œdème malléolaire et l'ascite apparaissent ; l'état général décline ; le foie, normal d'aspect, devient *impalpable* ; l'adynamie, le délire apparaissent. La mort survient un mois après son hospitalisation, trois mois après le début de l'affection. ¹

Nous sommes loin ici de l'allure clinique des ictères graves jusque-là étudiés. Ce n'est que dans sa phase terminale que les signes inquiétants, l'adynamie, le délire sont apparus ; enfin des phénomènes nouveaux, ascite, œdèmes sont à noter dans ce cas.

L'examen anatomo-pathologique du foie fut particulièrement intéressant : le foie n'était pas atrophié ; il pesait 1900 grammes ; à la coupe le parenchyme offrait une certaine résistance ; mais l'examen histologique du foie après durcissement permit de constater des lésions très particulières : « Ce qui domine en effet sur les coupes, dit-il, c'est la prédominance d'un tissu conjonctif sur bien des points encore à la période embryonnaire, avec disparition des cellules : celles-ci ont subi des altérations variables, les unes sont infiltrées de pigments ou granuleuses, ou en dégénérescence granulo-graisseuse, en d'autres points les cellules ont complètement disparu, comme chassées par le pinceau, c'est à peine si on en voit une ou deux, et le stroma du lobule n'est presque pas altéré ; enfin en d'autres points le tissu conjonctif envahit presque le lobule tout entier, et les cellules ont en grande partie disparu, étouffées par la marche envahissante du tissu conjonctif. *En un mot il y a production diffuse de tissu embryonnaire et destruction ou disparition des cellules.* »

Mossé frappé de la production abondante, diffuse et rapide du tissu conjonctif et de la courte durée de l'affection, se demande si devant ce cas le mot de

cirrhose aiguë ne doit pas être prononcé. On sent sa gêne pour classer un tel cas : pour lui il s'agit d'un cas intermédiaire entre l'ictère grave primitif et l'ictère grave secondaire.

Si nous insistons sur cette observation c'est que pour l'histoire de la question, il semble bien qu'il s'agisse là du premier cas publié en France et peut-être aussi à l'étranger de *cirrhose atrophique subaiguë*.

Pour la première fois en effet l'allure clinique du syndrome, sa longue durée relative, l'apparition des œdèmes, de l'ascite y est souligné ; de même que du point de vue anatomo-pathologique le développement particulièrement marqué d'un tissu conjonctif jeune non encore organisé, associé à une destruction particulièrement étendue des cellules hépatiques.

Entre 1880 et 1883 les auteurs italiens GALVAGNI, UGHETTI, MANZOTTI présentent successivement trois observations anatomo-cliniques publiées sous le nom « *d'hépatite interstitielle flaccide* ». L'évolution rapide des symptômes, l'apparition d'ascite et d'œdème, l'atrophie très marquée, le ramollissement du foie constaté à l'autopsie, et surtout la présence sur les coupes microscopiques du foie d'un abondant tissu conjonctif jeune non organisé, permettent de rattacher ces trois cas aux formes étudiées ici.

En 1895, l'Allemand MARCHAND publie une observation intéressante d'une *atrophie aiguë ayant évolué avec une hyperplasie nodulaire multiple*. Il s'agissait d'une femme de 28 ans, l'évolution de l'ictère se prolongea 6 mois, s'accompagnant d'ascite, d'œdème des membres inférieurs. Le foie, diminué de volume, pesait 1240 grammes ; il était très déformé. La surface rouge pourpre apparaissait bosselée par des nodules jaunes de grosseur va-

riable, d'un pois à une cerise. Ces nodules étaient constitués par des *noyaux d'hyperplasie nodulaire*. Entre ces derniers les lésions hépatiques étaient caractérisées par des lésions d'atrophie rouge où le tissu conjonctif apparaissait très mince en travées.

MARCHAND souligne l'importance dans son observation du processus de réparation. Ces nodules d'hyperplasie compensatrice se produisent par prolifération des résidus du parenchyme hépatique et par multiplication des cellules persistant dans la substance rouge. D'après MARCHAND il serait possible qu'avec des conditions favorables ce processus soit plus évolué — et « continue MARCHAND, on peut imaginer que si le processus n'avait pas été entravé par la mort, la multiplication et l'augmentation de volume des noyaux hyperplasiques, aurait réalisé un foie à gros noyaux comme celui de la cirrhose de l'enfant ».

On voit ici l'importance de cette forme décrite par MARCHAND, l'importance ici des processus de réparation, l'évolution possible vers des lésions qui par leurs caractères rappellent celles de la cirrhose.

De telles formes d'ailleurs furent rapportées à la même époque par MEDER et par KLEBS.

En 1911, MALLORY publie dans le *Bulletin of the John's Hopkins Hospital* de Baltimore, une étude sur les cirrhoses du foie. Il admet l'existence de formes prolongées, subchroniques d'ictère grave. « Dans ces formes, dit-il, où l'atrophie hépatique est très marquée pour atteindre généralement 600 grammes, deux faits sont importants à considérer du point de vue anatomo-pathologique : la destruction des cellules hépatiques et l'apparition de tissu conjonctif jeune irrégulièrement distribué — prédominant d'abord dans la région de la veine centro-lobulaire, tendant ensuite à s'étendre à tout le

lobule. *Ces lésions sont diffuses, très étendues, englobant la presque totalité de l'organe.* » MALLORY insiste sur la conservation de la forme des lobules hépatiques même envahis par le tissu conjonctif. Il admet tout comme MARCHAND l'évolution possible vers un processus de réparation et d'hyperplasie : « Comme résultat de cette active régénération, dit-il, les parties du foie où les cellules hépatiques persistent, augmentent rapidement, les lobules reprennent leur première fonction, il peut même se produire une hypertrophie compensatrice. Ce processus, ou cette ébauche de régénération se traduit par l'apparition de nodules jaunâtres de taille variable qui font saillie à la surface du foie ». MALLORY propose de classer ces formes dans un cadre entièrement nouveau et leur donne le nom de « *Toxic cirrhosis* ». Pour lui le terme de cirrhose doit être appliqué dans un sens plus large qu'on ne le fait habituellement. « On doit l'appliquer à toutes les scléroses hépatiques qu'elles soient progressives ou non et dans lesquelles la destruction des cellules hépatiques est associée à une augmentation réelle ou apparente du tissu conjonctif ».

En 1913 l'Allemand JORES ayant étudié plusieurs cas d'*atrophie jaune subaiguë* en faisait une étude anatomo-pathologique d'ensemble. Ses constatations concordaient avec celles de MARCHAND : *Dégénérescence étendue des cellules hépatiques allant jusqu'à leur disparition complète en certains points ; infiltration très marquée du tissu conjonctif, marchant de pair avec la destruction du parenchyme.* Enfin en certains points persistance d'îlots de parenchyme ayant échappé à la destruction. Souvent même se produisent des phénomènes de régénération, si intenses parfois, que lorsque l'évolution est ralentie, ils aboutissent à la formation d'îlots ou de *noyaux d'aspect tumoral d'hyperplasie nodulaire.*

JORES souligne l'importance de l'intoxication phosphorée dans les cas observés.

A peu près à la même époque il faut citer les travaux d'ALY BEY IBRAHIM et de MAC CALLUM sur l'*atrophie jaune subaiguë*. Eux aussi outre l'intensité du processus dégénératif, l'important développement d'un tissu conjonctif jeune riche en amas lymphoïdes, admettent l'évolution dans un certain nombre de cas vers un processus de régénération aboutissant parfois à la formation de nodules jaunâtres plus ou moins développées.

Tels sont jusqu'à la guerre les principaux travaux et publications parus sur ces formes dégradées d'*atrophie hépatique aiguë*. Ce syndrome, ces formes ont été jusqu'à assez peu connues chez nous. Nous ne retrouvons guère en effet comme observation indiscutable que celle de MOSSÉ et sa thèse date de 1879.

En 1904 cependant SIREDEY et LEMAIRE publient à la Société Médicale des Hôpitaux un cas d'*hépatite diffuse aiguë avec ictère grave* chez une malade en pleine syphilis secondaire qui se rapproche beaucoup de ces formes étudiées ici. Elle s'en rapproche par l'évolution de près de deux mois et demi, par son ictère persistant, par les lésions hépatiques constatées à l'autopsie : le foie était modérément atrophié (1300 grammes) mais aux lésions hépatiques étendues et très profondes s'associait une sclérose périecellulaire diffuse particulièrement nette. Les auteurs ne mentionnent pas l'existence d'ascite.

De toute façon dès cette époque les différents travaux et particulièrement ceux de l'Américain MALLORY avaient étudié l'essentiel du syndrome surtout en ce qui concerne l'anatomo-pathologie.

Mais ce n'est qu'après la guerre, dès 1920, qu'un grand nombre d'auteurs étrangers ont attiré l'attention sur ces

formes dégradées d'atrophie hépatique aiguë. Une place toute spéciale doit être faite aux travaux *allemands* et aux travaux *suédois*. Par leurs statistiques impressionnantes ils ont, s'ils ne l'ont pas décrit, du moins souligné l'importance du syndrome, ses nombreuses modalités cliniques, enfin sa relative fréquence tout au moins dans leur pays, car comme nous le verrons, ce syndrome est rarement observé en FRANCE tout comme l'ictère grave par atrophie jaune. Aux 700 cas d'HERXHEIMER nous n'opposons guère que quelques observations isolées.

Parmi les auteurs allemands deux noms sont surtout à retenir : HERXHEIMER et LEPEHNE.

HERXHEIMER avant l'année 1923 avait réuni plus de 300 observations d'atrophie jaune aiguë ; un certain nombre de ces observations se présentaient avec une allure clinique subaiguë ou subchronique, l'évolution s'étendait sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, l'ascite était fréquemment rencontrée souvent abondante.

HERXHEIMER dans une étude d'ensemble qu'il fit paraître en 1922 souligne outre l'allure clinique le fait qu'il s'agit souvent d'*individus jeunes*, du *sex féminin*. Dans l'étiologie il fait jouer un certain rôle à la *sypilis*, le *salvarsan* pour lui n'aurait qu'un rôle déclanchant, les autres causes telles que l'intoxication par le *phosphore*, le *chloroforme*, pourraient également jouer un rôle important, mais il reconnaît que souvent l'étiologie reste *inconnue*. Si le malade survit l'évolution pourrait d'après lui se faire *vers la cirrhose*.

De son côté LEPEHNE a étudié un très grand nombre de cas d'atrophie jaune subaiguë ; ses publications nombreuses, l'étude d'ensemble qu'il en fit (1928) rapprochent ses observations de celles d'HERXHEIMER. LE-

PEHNE insiste sur le rôle important de la *syphilis*, de la *grossesse*, du *jeune âge* des sujets atteints, il en précise l'allure clinique, et insiste notamment sur la fréquence des *phénomènes douloureux* et la *difficulté du diagnostic*.

A côté des travaux d'HERXHEIMER et de LEPEHNE, il faut citer également les travaux de UMBER (1922), de REICHE (1926), de STRAUSS (1921), de SEYFARTH (1921), de MAYER.

UMBER insiste sur le rôle de l'infection des voies biliaires, sur la fréquence de l'angiocholite. La syphilis comme d'ailleurs pour FRANKEL et pour BREUER ne joue qu'un rôle minime. Il admet également que l'évolution dans les formes subchroniques d'atrophie jaune peut se faire vers la cirrhose.

C'est aussi l'opinion de HART, de STRAUSS, de SEYFARTH. Ces derniers auteurs insistent sur la fréquence et l'abondance dans ces formes de l'ascite, sur l'importance au niveau du foie des phénomènes de régénération. Le foie dans certains cas ayant duré 9 mois à un an rappelait une cirrhose à gros noyaux, SEYFARTH en a notamment réuni 5 cas chez des enfants, WEGERLÉ 39 cas, PLANT 61 cas.

En 1926 REICHE publie 4 observations de « *cirrhoses aiguës* ». La description d'ensemble est loin d'être aussi précise que chez les autres auteurs allemands. Le début est insidieux, se manifestant soit par l'apparition de l'ictère, soit par des troubles digestifs divers. REICHE n'observe l'ictère que 2 fois sur 4, l'ascite 3 fois sur 4. L'état du foie a retenu spécialement l'attention, REICHE avec STRICKER, insistent tout particulièrement sur l'évolution en deux phases, tout d'abord *hépatomégalie* pouvant devenir considérable, puis *régression secondaire de cette hypertrophie* ramenant ainsi le foie à un volume égal ou même inférieur à la normale — la *splénomégalie*

est constante — la fièvre existait dans deux des cas observés. REICHE enfin insiste sur l'*hyperleucocytose* qui peut s'élever jusqu'au chiffre de 48.000.

Enfin KUTSCHERA (Vienne, 1923) publie de son côté des cas d'atrophie subchronique du foie ; il souligne également dans ces cas la fréquence et l'intensité des phénomènes de régénération du parenchyme hépatique, processus qui s'associant à une augmentation considérable du tissu conjonctif arrive à donner, comme dans les cas décrits par les auteurs précédents, des aspects très voisins de la cirrhose. KUTSCHERA souligne également de son côté l'*influence du jeune âge, du sexe* et l'importance dans l'étiologië de la *syphilis* et du *salvarsan*.

En 1927, le suédois BERGSTRAND publie un travail important sur l'atrophie jaune aiguë. Il en rapporte de nombreux cas : notamment des formes dégradées subchroniques. Ces formes rappellent celles décrites par les auteurs allemands. Mais il élargit considérablement le tableau clinique et fait entrer dans son cadre des observations fort étranges. Dans les unes l'ictère a été précédé d'une phase de troubles digestifs variant de 7 mois à 4 ans ; dans d'autres il se produisait des alternances de maladie et de rémission qui se prolongeraient, dit-il, pendant 7 et 10 ans. Il n'hésite pas à écrire que l'ictère fait défaut le plus souvent dans ces formes chroniques lorsque l'atrophie aboutit à la cirrhose du foie.

Citons encore parmi les publications étrangères, le cas d'ANTONELLI publié en 1926 ; ANTONELLI rapproche son observation de celles rapportées autrefois de 1880 à 1883 par ses compatriotes GALVAGNI, UGHETTI, MANZOTTI, sous le nom d'« *hépatite interstitielle flaccide* ». Ce cas entre tout à fait dans le cadre de l'atrophie

jaune subchronique par son évolution de plusieurs mois, par son ascite abondante, par son foie très atrophie, par les lésions anatomo-pathologiques constatées de destruction parenchymateuse, étendue, associée à des îlots de sclérose jeune, incomplètement organisée.

Une seule caractéristique, *l'absence d'ictère*. Nous avons vu qu'elle avait été signalée par les auteurs allemands et notamment par REICHE.

Les auteurs américains de leur côté reprenant les travaux de MALLORY ont rapporté de nombreux cas de « *cirrhose toxique* ». Citons le rapport de M. DONALD et MILN, les publications de PRATT et STENGEL (Philadelphie, 1927). Ces auteurs rapportent des observations très intéressantes de cas particulièrement évolués, ayant duré 3 ans dans un cas, et caractérisés par l'apparition à intervalles variables d'ictère revêtant l'aspect d'un ictère catarrhal banal. Ces cirrhoses toxiques aboutissent à une atrophie hépatique subchronique d'un type tout spécial rappelant la cirrhose alcoolique.

Citons enfin dans les travaux américains les publications de JUDD et BEAVER (Chicago, 1932).

Les publications françaises sur ces variétés de cirrhoses aiguës sont beaucoup plus récentes. Si l'on excepte en effet l'observation rapportée par MOSSÉ dans sa thèse en 1879 et qui s'y rattache indiscutablement, nous ne relevons guère au delà d'une dizaine d'années, que l'observation déjà citée de SIREDEY et LEMAIRE publiée en 1904 à la *Société Médicale des Hôpitaux* (obs. III).

Depuis, les observations d'ictère grave se sont multipliées, mais aucune cependant ne mentionne la présence d'ascite, d'œdèmes; l'évolution est toujours extrêmement

rapide. Les auteurs ne mentionnent jamais l'existence concomittante de sclérose, tout au plus notent-ils parfois un léger épaissement de la trame conjonctive du lobule (GARNIER et REILLY).

En 1930, FIESSINGER et ALBOT rapportent à la *Société Médicale des Hôpitaux* un cas d'*atrophie jaune subaiguë*. Il s'agissait d'un éthylique manifeste, l'affection dura trois mois, caractérisée surtout par les douleurs dans l'hypocondre droit ; le malade mourut dans un tableau d'ictère grave. Jamais on ne constata d'ascite, ni d'œdème. L'examen anatomo-pathologique du foie montrait un *épaississement de la trame conjonctive du lobule hépatique*. Il y avait *réticulose* et *non sclérose* proprement dite. Ce cas n'entre pas à proprement parler dans le cadre des ictères graves prolongés cirrhogènes dont il ne constitue qu'une étape antérieure.

Mais, dans ces dernières années, des publications ont paru qui appartiennent sans conteste au groupe des « *atrophies subchroniques du foie* », telles que HERXHEIMER et LEPEHNE les ont décrites. Elles réalisent l'aspect d'une *cirrhose maligne subaiguë* avec ascite modérée, œdème des jambes, atrophie du foie. Citons l'observation de JACQUELIN et CHÈNE (1931, cahiers de gastro-entérologie), celle surtout de CHIRAY, ALBOT et BOUVRAIN (1937, *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux* (obs. VIII), celle de LOEPER (obs. VII) (*Progrès Médical*, avril 1937) celle de CHABROL (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, mars 1937) (obs. IX).

ÉTIOLOGIE

Au point de vue étiologique, *ces cirrhoses atrophiques subaiguës* peuvent en principe relever de toutes les causes déclanchantes ou favorisantes de l'ictère grave par atrophie jaune aiguë, dont elles ne constituent comme nous l'avons déjà dit qu'une forme dégradée, qu'une étape ultime.

On sait combien l'étiologie de l'ictère grave par atrophie jaune aiguë est discutée. Pour certains, et parmi ceux-ci, les allemands EPPINGER, HERXHEIMER, MIN-KOWSKI, l'atrophie jaune aiguë ne serait qu'un syndrome anatomique pouvant relever des causes les plus diverses. Ils insistent en particulier sur le rôle de la syphilis; de l'intoxication par le salvarsan, de la grossesse. D'autres causes infectieuses sont également incriminées telles que la pneumonie, l'érysipèle, la typhoïde, etc..

BERGSTRAND cependant exprime une tout autre tendance, en s'appuyant sur le matériel d'étude de 97 cas personnels recueillis au cours de l'épidémie suédoise de 1927. Les ictères de la grossesse, de la syphilis et du salvarsan ne seraient autres que des ictères infectieux primitifs frappant des sujets dont le foie est débilité et l'atrophie jaune aiguë ne serait elle-même qu'une affection autonome évoluant sur le terrain prédisposé de la femme enceinte, de la syphilis aussi bien que chez les individus normaux.

Mais de nombreux auteurs dont CHABROL, se sont élevés contre les idées de BERGSTRAND et doutent de l'autonomie bactériologique de l'ictère grave.

Pour CHABROL en effet « le virus énigmatique de l'atrophie jaune aiguë guette tous les sujets dont le foie est en déficit fonctionnel, il frappe de nécrose centrolobulaire les individus qui sont atteints d'un ictère catarrhal simple ou d'un ictère infectieux jusqu'alors bénin. Mais il peut également s'attaquer aux malades qui sont sous le coup d'un ictère lithiasique, gravidique ou syphilo-thérapeutique. Suivant les réactions qu'il provoque il commande la gamme des atrophies aiguës, sub-aiguës ou chroniques qui peuvent être associées à l'ictère ou évoluer sans lui. »

D'autres enfin (TROISIER) s'appuyant sur de multiples arguments pensent à l'identité de nature de l'atrophie jaune aiguë et de l'ictère catarrhal — arguments cliniques : La symptomatologie du début des deux affections est souvent calquée l'une sur l'autre. L'étude du fonctionnement hépatique apporte des arguments non moins convaincants : les épreuves classiques et en particulier les concentrations galactosuriques provoquées sont fortement perturbées dans les deux cas. Argument anatomo-pathologique enfin : dans l'un comme dans l'autre la lésion dominante est l'hépatite diffuse compliquée de nécrose centrolobulaire du parenchyme hépatique. Et l'on ne peut être en effet que frappé dans les documents anatomo-pathologiques sur l'ictère catarrhal, par les lésions importantes d'atrophie centro-lubulaire que signalent les descriptions anatomiques d'EPPINGER, de KLEMPERER, KILIAN et HEYD (1926), de SCHRUMPF (1931). Argument épidémiologique enfin, sur lequel insiste particulièrement TROISIER.

Nous avons recherché quelles étaient les circonstances

étiologiques particulières qui avaient accompagné les cas publiés d'*atrophie subchronique du foie*.

Certains auteurs (LEPEHNE, HERXHEIMER, PRATT et STENGEL) ont insisté sur le *jeune âge relatif* de leurs malades, dont l'âge se situait entre 18 et 30 ans.

Certains auteurs, WEGERLÉ, PLANT, SEYFARTH ont en Allemagne rapporté de nombreux cas d'atrophie subchronique observés chez des enfants : WEGERLÉ, 39 cas, PLANT, 61 cas, SEYFARTH, 5 cas.

Le jeune âge relatif ne semble pas cependant un facteur constant. Les cas observés par REICHE sont au-dessus de 35 ans, celui d'ANTONELLI était un homme de 63 ans. Nos trois cas avaient plus de 45 ans.

LEPEHNE insiste sur le rôle favorisant du terrain.

Dans beaucoup de cas publiés **aucune étiologie précise** ne peut être invoquée. C'est le cas de certains malades d'HERXHEIMER, de LEPEHNE, c'est le cas des malades de SEYFARTH, de JUDD et de BEAVER, de FRAENKEL ; c'est le cas du malade de MOSSÉ. Dans deux de nos observations aucune étiologie n'a pu être relevée (obs. X, obs. XI).

Parmi les causes infectieuses, une place toute spéciale doit être donnée à la **syphilis** tout au moins pour les auteurs allemands. Ces derniers, LEPEHNE, HERXHEIMER, MAYER surtout lui font jouer un rôle de premier plan. Il s'agissait souvent d'ailleurs de malade en traitement par les *salvarsan*. LEPEHNE et surtout HERXHEIMER et KUSSCHERA insistent en particulier sur le rôle surajouté de ce dernier.

Dans les publications autres que les publications allemandes le rôle de la syphilis semble beaucoup moins important. UMBER en Allemagne semble également adopter ce point de vue. Et dans toutes les observations

parues en dehors des publications allemandes, mise à part l'observation de SIREDEY et LEMAIRE, la *syphilis* n'a pu être mise en évidence dans aucun cas.

Nous avons recherché dans les publications pourtant nombreuses d'ictère grave syphilitique ou syphilo-thérapeutiques parues jusqu'à maintenant. Nous n'avons jamais trouvé dans les observations françaises de cas d'atrophie jaune subchronique ; aucune en effet ne mentionne la présence d'ascite, d'œdème ; l'évolution est toujours extrêmement rapide ; jamais la présence de sclérose n'est mentionnée, tout au plus note-t-on parfois un léger épaissement de la trame conjonctive du lobule.

Le rôle de l'alcool semble important dans quelques cas, ou semble avoir joué un rôle favorisant. Il existait dans deux cas publiés par REICHE, dans l'observation de CHIRAY, ALBOT et BOUVRAIN, et dans une de nos observations (obs. XII). JUDD et BEAVER pensent que son rôle n'est pas négligeable.

La *grossesse* a été invoquée dans certains cas (GALVAGNI, UMBER, EPPINGER, HERXHEIMER).

La *tuberculose* a pu être incriminée dans d'autres (KUSTCHERA, WEGERLÉ).

Certaines substances toxiques déterminent une hépatite capable d'aboutir dans quelques cas à l'*atrophie subchronique du foie*. Deux de ces substances surtout sont à retenir, l'*atophan*, le *tétrachlorétane*.

L'*Atophan* : Les ictères quinoléiques sont extrêmement rares. Dans la littérature médicale on n'en rapporte qu'un nombre limité d'observations qui ont surtout été publiées de 1923 à 1930 en Angleterre, en Amérique, en Europe Centrale.

En 1926 plusieurs auteurs anglais, LANGDON,

BROWN, GLOVER, WILLCOX, WELLS, rapportent les premiers cas d'ictère grave observés à la suite d'injection de composés quinoléiques. Bientôt en 1927 les auteurs allemands et autrichiens, KLINKERT, HIRTZEMBERGER, SCHWARTZ en publient à leur tour.

Les Américains de leur côté en rapportent de nouveaux cas. Citons ceux de RAKE et SUTTON (1928), ceux d'ANDERSON et TETER (1929), ceux de RABINOWITZ (1930).

Le rôle de l'atophan d'ailleurs dans la genèse de ces ictères est fort discuté. Pour WILLCOX la toxicité ne fait aucun doute — la toxicité de la phénylquinoléine dépend de son noyau quinoléique. Pour SUTTON la toxicité résulterait de la décomposition de l'acide phénylquinoléine carboxylique dans l'organisme, décomposition qui aboutirait à la formation de composés toxiques. Mais MENNECIER dans sa thèse (1930) inspirée par CHABROL pense que l'action ictérigène de la phénylquinoléine est d'interprétation délicate — assez souvent en effet lorsque la toxicité semble intervenir, elle n'est pas seule en cause. De plus, la formule chimique de l'acide phénylquinoléine carboxylique ne l'apparente que de très loin avec les composés ictérigènes de la série aromatique comme le toluylène diamine ou la phénylhydrazine. Enfin on n'a, pour CHABROL, jamais démontré encore expérimentalement que l'atophan pouvait engendrer un ictère. Aussi s'appuyant sur le fait qu'entre 1923 et 1930 on a observé en Angleterre et en Europe Centrale une très curieuse épidémie d'ictère infectieux avec atrophie jaune aiguë du foie, CHABROL pense que dans beaucoup d'ictères secondaires à l'ingestion de phénylquinoléine il s'agit soit d'une coïncidence, soit d'un réveil biotrope très comparable à celui que l'on invoque

de nos jours pour interpréter les ictères de la syphilis ou des arsenicaux.

Très variable d'ailleurs est le tableau clinique de ces ictères le plus souvent bénins, parfois graves. Nous avons relevé parmi ces derniers, des formes qui appartiennent sans conteste aux *atrophies subchroniques du foie* — par la longueur de leur évolution, par l'apparition d'ascite, d'œdèmes des membres inférieurs — par l'atrophie hépatique marquée, où l'on peut à l'examen anatomo-pathologique constater, outre une destruction étendue du parenchyme, une sclérose jeune, interstitielle d'autant plus abondante qu'il s'agit d'une portion hépatique particulièrement touchée.

Deux observations en particulier sont à retenir : celle de SUTTON, et celle d'ANDERSON et TETER.

L'observation de SUTTON (*Journal of Am. Med. Association*, 4 août 1928) rapporte le cas d'une jeune femme de 27 ans qui souffrant de rhumatisme subaigu absorba des quantités relativement importantes de cinophène — bientôt apparaissent un ictère modéré, quelques troubles digestifs, un léger œdème malléolaire, des crises douloureuses abdominales, elles siègent dans l'hypocondre droit, se répètent plusieurs fois dans la journée. Peu à peu l'état général s'altère, l'ictère persiste. Près de deux mois après le début une ascite apparaît, elle augmente très rapidement obligeant 7 jours après son apparition à une paracentèse qui ramène près de 10 litres d'un liquide séro-fibrineux. La mort survient quelques jours après dans un tableau d'ictère grave.

A l'autopsie le foie ne pesait que 500 grammes. La capsule était flasque ; sur la surface rouge brun, lisse, apparaissaient quelques gros noyaux jaunâtres.

A la coupe du parenchyme ces aires jaunâtres appa-

raissent entourées de parties déprimées rouge pourpre.

Au microscope : ces parties jaunes sont faites de lobules hépatiques dont quelques-uns assez peu altérés.

Mais la plupart des cellules hépatiques présentent de la dégénérescence graisseuse. Dans d'autres cellules, le cytoplasme a un aspect nuageux, quelques cellules sont complètement dépourvues de noyaux. La disposition régulière des cellules hépatiques en cordon a presque complètement disparu. Cette disposition en cordon est mieux définie à la périphérie des lobules, mais là les cellules sont gonflées et granuleuses.

Un peu partout des bandes de tissu conjonctif représentent des aires où le parenchyme a entièrement disparu, permettant aux canaux biliaires de se toucher.

Dans les zones rouges il n'y a pas trace de parenchyme mais seulement du tissu conjonctif qui est le siège d'une infiltration diffuse à cellules rondes.

Lésions concomitantes et importantes des reins.

Comme on le voit l'allure clinique des lésions décrites est la même que dans tous les autres cas vus jusqu'ici.

L'observation rapportée par ANDERSON et TETER est identique à la précédente (*Journal of American Méd. Association*, 13 juillet 1929). Il s'agissait d'une femme de 48 ans, atteinte de rhumatisme chronique qui pendant des mois prit du cincophène à des doses quotidiennes d'ailleurs normales ; six mois plus tard apparaît un léger ictère, de l'œdème malléolaire, un peu de bouffissure de la face. On cesse aussitôt le médicament. Mais l'ictère s'accroît petit à petit — le délire survient ; la diurèse est mauvaise. Bientôt apparaît une ascite abondante ; l'œdème augmente aux membres inférieurs. L'ictère reste modéré. On ne sent pas le foie.

à la palpation. Les urines contiennent de l'albumine en quantité notable. 7 jours après le début de cet ictère la malade meurt dans le coma.

A l'autopsie on constatait ici encore un foie très atrophié, ne pesant que 450 grammes, présentant les mêmes aspects que précédemment : L'examen microscopique montrait de même des zones où la nécrose des cellules hépatiques et les hémorragies centro-lobulaires étaient particulièrement importantes. De nombreux lobules et groupes de lobules avaient par endroit entièrement disparu. En d'autres points les canalicules biliaires étaient très nombreux et séparés par du tissu conjonctif lâche hémorragique ; ces surfaces correspondaient aux zones rouge foncé de la coupe. Là où les cellules hépatiques étaient les mieux conservées, elles présentaient une dégénérescence graisseuse accentuée. Ici encore il y avait atteinte concomittante des reins, atteignant surtout les tubes contournés dont les cellules étaient gonflées et contenaient de fines gouttelettes de graisse.

D'autres observations d'*atrophie subaiguë du foie*, de *cirrhoses aiguës*, consécutives à l'absorption de *phénylquinoléine* ont été rapportées notamment par CABOT (*Boston Medic. and Surgery Journal*, 1925) : il s'agissait d'un homme de 42 ans qui après avoir absorbé des doses assez fortes de cinchophène présenta successivement un ictère léger, de l'ascite, des œdèmes, la mort survint en trois mois. A l'autopsie : atrophie jaune aiguë du foie avec légère cirrhose secondaire.

RABINOWITZ (*Méd. Chir. of North America*, janvier 1928) en rapporte deux cas ayant évolué l'un en 10 jours, l'autre en 4 mois.

Tous les autres cas d'ictères mortels secondaires à l'injection de phénylquinoléine concernaient des atro-

phies aiguës. Notamment les cas publiés par RAKE en 1927, par ELLIOTT en 1931, par QUICK et PACKHISS, en 1932.

Il faut enfin souligner que si la dégénérescence graisseuse du foie se produit après l'absorption de doses importantes de phénylquinoléine, l'absorption de doses petites mais répétées semble, elle, aboutir à un processus dégénératif moins aigu, plus chronique, parfois même aboutissant à la formation d'une véritable cirrhose comme dans un cas rapporté par RABINOWITZ.

Le tétrachlorétane, lui aussi, peut être à l'origine de certaines *cirrhoses aiguës*, ou d'*atrophie subchronique*, selon les préférences.

Dès avant la guerre l'intoxication par le tétrachlorétane avait attiré l'attention des cliniciens et expérimentateurs aussi bien en France qu'à l'étranger. Déjà en 1909 WILLCOX en Angleterre publiait une étude sur la toxicité de ce poison. En 1911 en Allemagne, ce sont les publications de LEHMANN. Mais c'est surtout pendant la guerre de 1914-1918 que le plus grand nombre d'intoxications par le tétrachlorétane a été observé et notamment chez les ouvriers enduiseurs d'ailes d'avions. WILLCOX en a à cette époque publié de nombreux cas ; les uns bénins, les autres graves. Certains même par leur évolution, durant un mois et plus, par l'apparition d'ascite et d'œdème des membres inférieurs entrent tout à fait dans le cadre clinique des atrophies subchroniques du foie. Malheureusement les comptes rendus anatomo-pathologiques sont pour la plupart très insuffisants. En France l'étude de ce corps ne commença qu'avec la guerre et c'est surtout après la guerre en 1922 que N. FIESSINGER, M. WOLFF, et

G. BLUM en donnèrent une étude expérimentale et clinique.

Cette expérimentation, N. FIESSINGER et G. BLUM l'ont faite sur la souris et sur le chien en employant un tétrachlorétane chimiquement pur. Nous n'insisterons pas sur la technique suivie par les auteurs. Vers le 3^e ou 4^e jour de l'intoxication on constate des lésions de dégénérescence graisseuse au niveau des veines portes et des espaces centrolobulaires ; mais vers le 8^e ou 10^e jour de l'intoxication on voit apparaître après une ébauche de réparation parenchymateuse, une réaction conjonctive — on la voit partout où le parenchyme a subi la dégénérescence homogène avec picnose, c'est-à-dire tant au niveau des veines centrales que des veines portes. Elle évolue en deux étapes : îlots de cellules lympho-conjonctives, formation de tissu collagène avec fibroblastes — l'organisation de ce tissu de cicatrice ne se produit qu'à la longue — c'est l'origine de la cirrhose toxique. Ces réactions scléreuses sont d'autant plus marquées que le tissu parenchymateux a été plus touché et que les réparations parenchymateuses ont été plus imparfaites. Telles sont les données de l'expérimentation.

En 1922, FIESSINGER, BRODIN et WOLFF publiaient un cas d'*ictère mortel* chez une ouvrière perlière, ictère en rapport avec une *intoxication par le tétrachlorétane* qui est employé dans l'industrie des perles artificielles.

Nous ne donnerons ici que l'essentiel de cette observation que d'ailleurs nous reproduirons (obs. V).

Il s'agissait d'une femme de 46 ans, éthylique, travaillant depuis 5 mois dans une fabrique de perles artificielles, un ictère apparaît d'abord léger puis l'ictère disparaît, pour réapparaître bientôt quelques jours après, la malade ayant repris son travail. Cette

rechute présente d'emblée des caractères graves -- les urines sont rares, albumineuses ; l'état général s'aggrave pour aboutir au coma terminal ; la mort survient près de 2 mois après l'apparition de l'ictère. A aucun moment on n'a constaté d'œdème malléolaire, ni d'ascite. A l'autopsie on a constaté une *atrophie marquée du foie* qui ne pèse que 800 grammes. *Histologiquement* on y constate une *sclérose intense et diffuse* ayant abouti à un remaniement structural de l'organe. Les modifications de la trame fibreuse ont réalisé une cirrhose qui suivant les régions est tantôt insulaire à petits îlots ou à grandes plages, tantôt annulaire, à petits ou à grands anneaux, ou même massive. Parallèlement le *tissu glandulaire hépatique* présente suivant l'intensité de la réaction conjonctive des lésions de *prolifération hyperplasique* ou au contraire d'*atrophie* avec rétrécissement et étouffement des travées hépatiques. Au niveau des cellules parenchymateuses on peut distinguer suivant les endroits de la dégénérescence granuleuse diffuse ou grasseuse surtout au centre du lobule.

Par son allure clinique, par ses lésions anatomo-pathologiques, cette observation entre dans le cadre des *atrophies subchroniques du foie*. Sans doute ici nous n'observons pas d'ascite ni d'œdème. WILLCOX cependant rapporte un cas identique où il existait par contre une ascite importante ayant nécessité deux ponctions.

En 1930, BOLDIN, ROUQUÈS et ALBOR rapportaient un nouveau cas d'*ictère grave toxique par le tétrachlorétane*. L'observation se rapproche cliniquement de la précédente, l'évolution est d'environ un mois, ici encore pas d'ascite. A l'autopsie : foie très atrophié, il ne pèse que 645 grammes ; mais l'examen histologique est différent : on constate des lésions d'atrophie subaiguë périportale, des lésions d'atrophie aiguë centro-lobulaire,

des îlots d'hyperplasie cellulaire localisée à la zone moyenne du lobule. Mais il n'y a pas de sclérose proprement dite, la réaction scléreuse ou conjonctive est minime. Tout au plus constate-t-on dans les régions atrophiées une hyperplasie des fibres de réticuline. Ce cas entre à peine dans le cadre des cirrhoses aiguës post-atrophie jaune.

Un certain nombre d'ictères toxiques secondaires à l'intoxication par le trinitrotoluène ont été rapportés pendant la guerre chez des ouvriers travaillant à la fabrique des munitions. Ces ictères ont été en partie étudiés par les Anglais (STEWART). Parmi les cas mortels un certain nombre réalisaient le tableau anatomo-clinique d'une *atrophie subchronique du foie*.

C'est habituellement dans les quatre premières semaines de travail à l'usine que l'ictère survient. Cet ictère se présente au début comme un ictère catarrhal banal — peu à peu l'abdomen augmente de volume, l'ascite apparaît, parfois très abondante, et c'est vers la 4^e à la 12^e semaine après l'apparition des premiers accidents que la mort survient accompagnée de phénomènes nerveux, impressionnants : agitation, délire.

A l'autopsie : *foie très atrophié* de 600 à 700 grammes. L'aspect, dit STEWART, est intermédiaire entre celui de l'atrophie jaune aiguë et celui de la cirrhose multilobaire à disposition irrégulière ; le foie présente par place des *zones de destruction à peu près complète des cellules hépatiques avec infiltration de tissu fibreux*. Dans les points ayant échappé à la destruction on trouve une hyperplasie nette des cellules hépatiques qui toutefois présentent toujours un certain degré de dégénérescence graisseuse. La rate était de volume normal.

Nous avons recherché dans la littérature si ce syndrome anatomo-clinique d'atrophie subchronique du foie, aurait pu être secondaire à l'intoxication d'autres substances. Nous n'en avons pas trouvé trace. *A priori* cependant toutes les substances toxiques du foie semblent pouvoir réaliser dans certaines conditions une atrophie subchronique, une véritable cirrhose aiguë : par la rapidité de l'évolution, par l'intensité des phénomènes dégénératifs, par le développement concomitant et très marqué du tissu conjonctif.

Nous avons recherché dans l'intoxication chloroformée — sans doute expérimentalement on peut chez l'animal obtenir par une intoxication prolongée la production de cirrhose interstitielle au voisinage des foyers de dégénérescence cellulaire — mais cliniquement les cas d'intoxication chloroformée mortels rapportés ne comportaient que des cas d'atrophie jaune aiguë banale. Les lésions sont localisées de la façon la plus systématique autour de la veine centrale du lobule. Les cellules en ce point sont pour la plupart vacuolaires. Certaines présentent de la dégénérescence granulo-graisseuse.

Il en est ainsi de même pour le phosphore, l'apiol, les intoxications phalloïdiennes — les cas d'ictères mortels observés au cours des intoxications mercurielles, ou auriques, etc...

Dans l'intoxication par le tétrachlorure de carbone on ne trouve pas ici encore d'atrophie subchronique. TILITCHEFF dans sa thèse (1937) n'en relate aucun cas — sans doute expérimentalement il est facile de déterminer par des inhalations de tétrachlorure de carbone une cirrhose expérimentale chez l'animal (FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET, LAURE), cliniquement, même il peut par son intoxication prolongée entraîner des cirrhoses ; mais, dans les cas décrits, il s'agissait de cirrhoses

hypertrophiques ascitiques. Le tableau clinique était très différent.

On voit donc que ces *atrophies hépatiques subchroniques*, ces cirrhoses aiguës, toutes différentes de celles qu'il était jusque-là classique d'observer, *relèvent de causes toxi-infectieuses essentiellement variées*.

Souvent cependant *on ne retrouve rien de précis dans l'étiologie d'un tel syndrome*. Nous avons vu néanmoins le rôle important pour les auteurs allemands de la *syphilis* et des *arsénicaux*. Il faut également souligner le rôle important de l'*alcool* dans certains cas.

Ce n'est que très accessoirement que des *toxiques* comme l'*atophan*, le *tétrachlorétane*, le *trinitrotoluène* ont pu être mis en cause. *Mais quelles que soient l'étiologie, la symptomatologie clinique, les constatations anatomiques sont identiques*.

L'*atrophie subchronique du foie* constitue donc une entité anatomo-clinique, sans doute impossible à délimiter d'une façon étroite, mais qui peut relever de causes variées, infectieuses, toxiques.

ÉTUDE CLINIQUE

Il n'est guère possible de donner une étude clinique précise des atrophies subaiguës et subchroniques du foie. On ne peut guère qu'en esquisser une étude d'ensemble, tant en effet est variable leur tableau clinique. Il n'y a pas à proprement parler de formes franchement définies, c'est par des modalités insensibles que ces différentes formes se relient entre elles, allant de l'atrophie subaiguë, où à la nécrose centrolobulaire se surajoute une hyperplasie des fibres de réticuline, à l'atrophie subchronique où à la dégénérescence souvent très étendue des cellules parenchymateuses s'associe une réaction importante du tissu conjonctif, parfois même une ébauche de régénération des cellules hépatiques. C'est dans ces formes surtout que l'intensité de la sclérose, l'importance des noyaux d'hypertrophie compensatrice réalisent des tableaux anatomo-cliniques qui les rattachent aux cirrhoses proprement dites.

Nous essayerons cependant de donner de toutes ces formes, si variables soient-elles, une étude clinique d'ensemble aussi précise que possible.

Il s'agit le plus souvent d'individus jeunes, mais comme nous l'avons vu cela n'a rien de constant.

Le début est généralement *progressif*. Rien *a priori* ne le distingue du début d'un ictère catarrhal banal.

L'apparition de l'**ictère** est souvent précédée pendant quelques jours de troubles digestifs vagues : anorexie, nausées, vomissements, diarrhée, d'asthénie, d'amaigrissement.

Parfois dans les **antécédents** du malade, soit récents, soit déjà plus éloignés, on retrouve l'existence d'**ictère** de durée variable ayant disparu sans laisser de trace. La plupart des auteurs (PRATT, STENGEL, REICHE, BERGSTRAND) pense qu'il ne s'agit pas là de simples coïncidences, mais de *manifestations précoces* de l'affection et que la dernière poussée d'**ictère** ne traduit qu'une reprise du processus.

Il s'agit d'un *ictère jaune franc*. Il s'accompagne d'hyperbilirubinémie et de cholurie. Les selles restent habituellement normales ou sont décolorées de façon intermittente.

Cet *ictère est d'intensité variable* parfois foncé, le plus souvent d'intensité moyenne, parfois simple subictère. Nous verrons que dans certains cas il peut faire complètement défaut.

Cet ictère va se prolonger sans grand changement pendant des semaines.

L'**état général** reste longtemps relativement conservé. Parfois cependant on note de l'amaigrissement, de l'asthénie, des troubles digestifs, nausées, anorexie, diarrhée.

La **température** reste parfois normale. Il y aurait même dans certains cas hypothermie (REICHE). Mais fait paradoxal pour un ictère, dans ces cas le **pouls** reste rapide, bat à 110, 120 (REICHE).

Dans d'autres cas la température présente de *légères oscillations* avec des clochers ne dépassant pas 38°5.

Parfois enfin on observe des poussées de *température*

élevée atteignant 39, 39°5 (REICHE, CHIRAY, ALBOT, BOUVRAIN. Nos trois cas personnels).

Cet ictère enfin s'accompagne parfois de **crises douloureuses abdominales** extrêmement violentes. Ces douleurs siègent dans l'hypochondre droit, elles sont parfois *continues, sourdes*. Le plus souvent elles présentent des *paroxysmes extrêmement violents*, simulant la colique hépatique et égarant le diagnostic. Dans certaines formes, sur lesquelles nous reviendrons, ces douleurs vont dominer le tableau clinique. De nombreux auteurs ont insisté sur leur intensité (REICHE, LOEWI, LEPEHNE, JUDD, BEAVER, CHABROL).

L'état du foie est variable. Parfois de volume normal au début, il va en s'atrophiant. Parfois il semble d'emblée *atrophie*, on ne peut accrocher que difficilement son bord inférieur : quelquefois enfin il est impossible à palper, gêné que l'on est par l'intensité du météorisme.

Mais dans certains cas beaucoup plus rares, le foie est *d'abord volumineux*. Cette hypertrophie régulière et non douloureuse peut atteindre dans certains cas des proportions considérables. Mais au fur et à mesure que l'affection évolue l'hépatomégalie régresse, en quelques semaines le bord inférieur du foie arrive à ne plus être atteint sous le rebord costal. Cette *hypertrophie régressive* a été signalée dans quelques observations : REICHE, STRICKER, CHIRAY, ALBOT, BOUVRAIN. Dans cette dernière observation le foie qui mesurait d'abord 27 centimètres sur la ligne mamelonnaire n'était plus palpable deux mois plus tard. Cette hypertrophie régressive n'est pas cependant l'éventualité courante.

Presque toujours on trouve une splénomégalie importante. Parfois on n'accroche que le pôle inférieur de la rate.

L'abdomen est plus ou moins météorisé ; la circulation collatérale fait souvent défaut. On recherchera

toujours l'existence d'*ascite*. Parfois légère, difficile à mettre en évidence, elle est souvent relativement abondante atteignant plusieurs litres. Sa date d'apparition est variable, elle n'apparaît généralement pas avant la 4^e semaine de l'évolution de l'ictère. Pour UMBER l'*ascite* est un symptôme rarement observé. FRANKEL ne l'a vue que dans 20 % des cas. Par contre dans les observations rapportées par HUBER, KAUSCH, STRAUSS, LEPEHNE, CHIRAY et ALBOT, et dans une de nos observations (obs. X), l'*ascite* était abondante atteignant plusieurs litres, nécessitant parfois des ponctions répétées.

L'*ascite* est tantôt constituée par un liquide citrin, tantôt opalescent ou louche avec aspect puriforme. Ce liquide contient peu d'albumine. La réaction de RIVALTA y est négative, on y trouve quelques leucocytes et des cellules épithéliales. Dans les cas où il prend un aspect trouble on a signalé une forte concentration lipidique.

S'associant ou non à l'*ascite* ; on constate souvent la présence d'œdèmes plus ou moins importants des membres inférieurs.

La *tendance hémorragique* est fréquente : les ecchymoses faciles, les éruptions purpuriques récidivantes, les hémorragies digestives, hématomésés en particulier, quelquefois signalées, en font foi.

Les différents tests du fonctionnement hépatique mettent facilement en évidence une grosse déficience. L'élévation des concentrations galactosuriques y est toujours particulièrement nette.

Par ailleurs les urines sont diminuées de volume ; elles contiennent de l'urobiline, des pigments biliaires.

Souvent on note une **hyperleucocytose** marquée avec polynucléose. REICHE, LEPEHNE insistent sur sa fréquence. On la retrouve en effet dans de nombreuses observations.

L'urée sanguine est souvent normale, parfois même le taux en est assez bas. Plus rarement et dans certaines conditions étiologiques particulières on note une azotémie avec albuminurie.

L'évolution va ainsi se prolonger un temps variable, *des semaines* parfois *des mois* ; bientôt l'état général s'altère, l'amaigrissement s'installe, l'asthénie, la torpeur progressent de jour en jour. *La mort survient dans un tableau d'ictère grave plus ou moins complet.* Les auteurs allemands insistent sur les *phénomènes nerveux* : manifestations d'allure cataleptique (LEPEHNE) ou méningée avec délire, raideur de la nuque, signe de KERNIG. Souvent d'ailleurs ces *phénomènes terminaux s'installent très rapidement* et le malade meurt en quelques heures.

L'évolution totale depuis le début des signes cliniques jusqu'à la mort dure de quelques semaines à quelques mois. Elle est *très variable* :

- 8 semaines pour MOSSE,
- 4 mois pour LEPEHNE,
- 2 mois pour REICHE,
- 4 mois pour REICHE,
- 6 mois pour MARCHAND,
- 6 semaines pour STRICKER,
- 6 semaines pour WEISSERBERGER,
- 2 mois $1/2$ pour WEISSERBERGER,
- 4 mois $1/2$ pour WEISSERBERGER,
- 2 mois pour PRATT et STENGEL,
- un mois pour JUDD et BEAVER,
- 5 mois pour CHIRAY, ALBOT, BOUVRAIN.

Dans nos trois cas personnels nous observons respectivement des durées de 4 mois, 5 semaines et 2 semaines.

En réalité, il est difficile de définir exactement la durée de l'évolution de l'affection. Si on la détermine à partir du premier jour de l'apparition de l'ictère ou d'un autre symptôme, tel que l'ascite, on s'expose à des erreurs. Souvent en effet, *on est frappé par la discordance qui existe entre la clinique et l'anatomie pathologique des lésions constatées*. Ces lésions semblent quelquefois plus anciennes que ne le supposait la clinique et la faible durée relative de l'évolution.

REICHE pense que les premiers symptômes de l'affection sont déjà en rapport avec des lésions anatomo-pathologiques avancées.

Les Américains MALLORY, PRATT et STENGEL, JUDD et BEAVER pensent également que si l'affection peut évoluer d'une façon continue, elle est susceptible d'évoluer parfois d'une façon discontinue par attaques successives. Le processus d'atrophie jaune serait susceptible de s'arrêter, une ébauche de réparation se ferait dans le tissu hépatique restant ; le processus est d'ailleurs capable de réveil et la mort peut survenir au cours d'une rechute. A la longue d'ailleurs l'évolution pourrait dans certains cas se faire vers des formes chroniques de cirrhose (cirrhoses à gros noyaux comme nous le verrons à l'anatomie pathologique).

BERGSTRAND lui aussi adopte l'hypothèse d'une évolution discontinue, à rechutes ; pour lui également l'évolution du processus est très prolongée et bien antérieure à l'apparition des symptômes, et notamment de l'ictère. C'est ainsi qu'il en est amené à étudier des cas où la phase ictérique aurait été précédée de 2 ans, de 7 mois, de 4 ans, de troubles digestifs. Dans un de ces cas on retrouvait dans les antécédents immédiats de son malade une poussée d'ictère tout à fait banale ayant

duré 60 jours. Le cas rapporté par Mossé s'en rapproche également avec son ictère à rechutes.

Tels sont les principaux symptômes observés au cours de l'*atrophie subchronique du foie*.

Il en existe cependant quelques **variantes cliniques** :

— **Formes à type d'ictère grave prolongé.** Ici dès le début les signes sont alarmants. Ce n'est pas le simple ictère banal à type catarrhal que l'on observait dans la description précédente. D'emblée l'ictère se présente avec des signes de haute gravité. Non pas tant par son intensité que par les signes qui l'accompagnent : adynamie marquée, délire, agitation, signes méningés, hémorragies : pétéchies, ecchymoses, épistaxis, hémartémèses. C'est d'emblée tout le tableau d'un ictère grave.

Bientôt les symptômes si alarmants du début s'atténuent, mais l'ictère persiste, l'état général reste cependant très altéré. Au bout de quelque temps, une semaine, quinze jours en moyenne, l'ascite apparaît parfois abondante, presque toujours accompagnée d'œdèmes des membres inférieurs. L'évolution va prendre alors une allure subchronique. La mort survient au bout d'un temps variable plus rapidement cependant que dans la variété précédente. C'est surtout dans cette forme que la dénomination d'ictère grave prolongé cirrhogène trouve toute sa valeur.

— Suivant la symptomatologie on a décrit des formes où le foie était hypertrophié dans les premiers temps de l'affection. Dans un second temps on assiste à une régression de l'hépatomégalie. Ces hépatomégalias régressives ont été observées notamment par REICHE et par CHIRAY. Nous les avons déjà signalées.

— Il existe également des formes sans ascite. UMBER

ne l'a observée que rarement. Souvent d'ailleurs l'ascite existe mais en quantité si minime qu'elle ne peut être décelée cliniquement et qu'elle n'est constatée qu'à l'autopsie.

— Il est des cas où l'ictère fait défaut tout au long de l'évolution. C'est le cas de trois observations de cirrhoses aiguës rapportées par REICH. C'est aussi le cas des observations rapportées par ANTONELLI et par KUTSCHERA.

— Il faut insister enfin sur l'importance des **formes douloureuses**. Nous avons vu au cours d'une description clinique d'ensemble que des phénomènes douloureux étaient assez fréquemment observés ; dans certains cas il revêtent une *telle importance* qu'ils peuvent entraîner à des *erreurs de diagnostic*, d'autant qu'en pareil cas l'ascite n'est pas toujours rencontrée. Ces *douleurs* à type de coliques violentes ressemblent en effet en tout point à la colique vésiculaire au point que des cliniciens comme UMBER, TIETZE, KRAÜSS ont fait opérer plusieurs de leurs malades avec le diagnostic de cholécystite lithiasique ou d'ictère calculeux. D'autres publications sont à citer, celles de BERGSTRAND, d'HERXHEIMER, de LOEWY surtout. CHABROL dernièrement (*Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 1937) en rapporte un nouveau cas (obs. IX) et il insiste à ce propos sur l'importance en pareil cas, non seulement de l'absence d'hépatomégalie mais surtout de l'abaissement de la cholestérinémie et de la disparition complète de l'acide cholaïque.

Tels sont les symptômes cliniques observés au cours de l'atrophie subchronique du foie.

Si ces symptômes lui confèrent une certaine individualité clinique ils ne sont cependant pas suffisants

pour permettre d'en poser sûrement le diagnostic. Tous ces symptômes, même leur groupement sont rencontrés dans un très grand nombre d'autres affections hépatiques ; seule existe en fait une *impression clinique et ce qui permet d'en affirmer l'authenticité*, c'est l'**examen anatomo-pathologique**. C'est lui qui lui confère une autonomie indiscutable.

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Le volume du foie est presque toujours *très réduit*. Les cas où le foie pesait au-dessous de 800 grammes ne sont pas rares (LEPEHNE, MALLORY, ANTONELLI, FIESSINGER). Dans nos trois observations personnelles les poids respectifs étaient de 700, 650 et 600 grammes. L'atrophie est cependant *quelquefois moins marquée* (MARCHAND, 1.240 grammes) ; certains cas même, lorsqu'il y a eu *hypertrophie régressive*, présentent *un foie ayant un poids voisin de la normale* (1.600 grammes, CHIRAY, ALBOT, BOUVRAIN). Ce fait ne devra pas faire méconnaître l'atrophie. Dans les cas où l'atrophie est très marquée le *foie apparaît plissé*. Souvent l'atrophie prédomine sur le lobe gauche.

La surface *lisse ou très finement chagrinée est rouge brun*, sur ce fond apparaissent parfois quelques petits *nodules jaunâtres* de la grosseur d'une tête d'épingle à celui d'un pois. Parfois au contraire, il existe des *nodules saillants jaune rougeâtre beaucoup plus importants* de la grosseur d'un pois à celui d'une cerise. Les plus volumineux sont formés par la confluence des plus petits. La surface du foie paraît alors très irrégulière, tourmentée, bosselée (MARCHAND, MALLORY, LEPEHNE).

A la coupe, la capsule est épaissie, le *parenchyme est friable* ; il n'est nullement scléreux. Il est de *couleur rouge sombre* — sur le fond apparaît la *tranche de sec-*

tion des nodules profonds de taille aussi variable que les nodules de la superficie. Leur couleur jaune rougeâtre tranche ici encore sur la couleur rouge sombre du tissu interstitiel. La consistance de ces nodules est un peu plus ferme que le restant du parenchyme, parfois elle est légèrement ramollie.

L'examen histologique montre des *lésions d'aspect bigarré, mélange d'atrophie et de sclérose*. Dans certains cas même il se produit au dépens des cellules hépatiques épargnées une *ébauche de réparation* du tissu hépatique qui vient encore en compliquer l'aspect.

Il est à première vue bien difficile de classer ces lésions dans un cadre donné.

L'atrophie est à point de départ *centrolobulaire*, elle débute de préférence autour de la veine sus hépatique produisant sur la coupe des plages claires plus ou moins étendues. Ces cellules sont atteintes soit de dégénérescence homogène atrophique avec picnose du noyau, soit de dégénérescence graisseuse massive.

Mais dans bien des cas les lésions ne se cantonnent pas seulement à la région centro-lobulaire. Elles sont *beaucoup plus étendues*, frappent le *lobule tout entier*, il s'agit là d'une *atrophie massive* (SCHRUMPF) avec dégénérescence complète du tissu parenchymateux dont il ne reste plus que des débris nécrotiques.

Les travées hépatiques complètement méconnaissables ont disparu. On ne retrouve plus que des débris cellulaires, voisinant avec des hématies extravasées, des cellules de Kupfer réactionnelles, des fibres de réticuline plus ou moins épaisses. Cette *réticulose fibrillaire* d'abord jeune et grêle constitue le premier stade du 2^e élément lésionnel caractéristique : la sclérose.



Mme Ler... Coupe N° 1.

Cirrhose atrophique subaiguë (atrophie subchronique du foie).

On est frappé sur cette coupe par l'intensité de la dégénérescence parenchymateuse. Il s'agit là d'une atrophie massive aiguë. Des anciennes cellules hépatiques on ne retrouve que des débris sous forme de pseudocanalicules biliaires (c). Tout l'espace compris entre la veine centrolobulaire (a) et l'espace porte (b) est occupé par un tissu conjonctif jeune fibrillaire riche en histiocytes (e). Il n'y a pas de disposition annulaire du fait de la diffusion de la sclérose et aussi de l'absence de nodules d'hyperplasie réactionnelle.

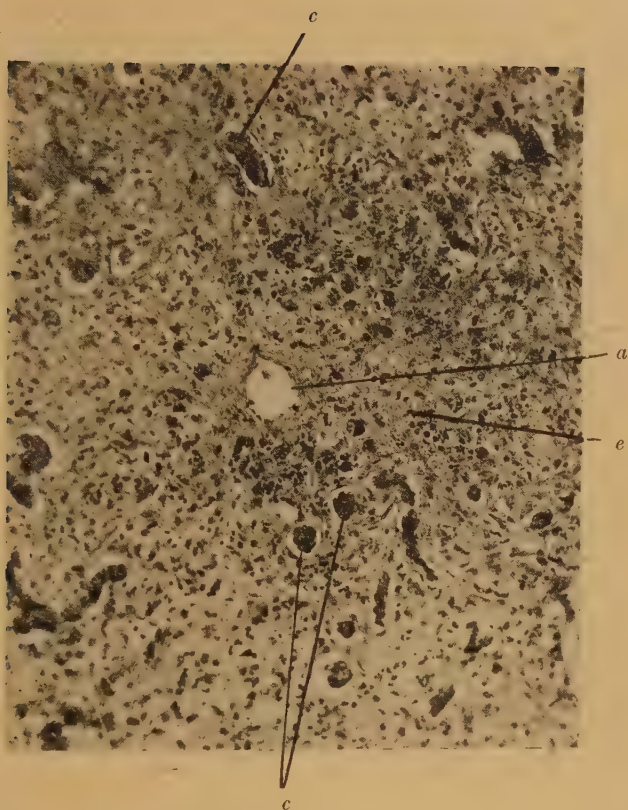
On remarquera enfin que la structure du foie n'est pas remaniée : à travers les lésions dégénératives et scléreuses on peut retrouver encore à leur place les espaces portes et les veines sus-hépatiques.

En effet dans certains cas plus évolués, tout l'espace compris entre les vaisseaux centro-lobulaires et les espaces portes, c'est à-dire tout le parenchyme est comblé par un *tissu conjonctif jeune, fibrillaire*, riche en histiocytes et quelquefois même en lymphocytes. Des anciennes cellules hépatiques on ne retrouve que des débris sous forme de *pseudo-canalicules biliaires*, que l'on trouve parfois en grande abondance.

Dans les portions où le parenchyme n'a pas complètement disparu la sclérose segmente le parenchyme, englobe les éléments de l'espace porte, dessine des travées qui se rejoignent à angle aigu. Ainsi se trouvent délimitées des zones de parenchyme de forme très irrégulière, de taille très inégale, parfois visibles macroscopiquement sous forme de nodules jaunâtres que l'on perçoit à la superficie et dans la profondeur du foie. Ces travées de sclérose s'organisent, s'épaississent. Elles sont composées d'une multitude de fibres réticulées collagénisées, contenant de nombreux néocanalicules biliaires. Dans l'ensemble de *vastes zones cicatricielles* viennent remplacer les portions de parenchyme hépatique dégénérées.

Dans certains cas où la dégénérescence du parenchyme hépatique est moins étendue, où les lésions sont restées strictement centro-lobulaires, on constate à ce niveau une réaction conjonctive pinceautée, déformant les travées, morcelant en petits tronçons les travées hépatiques et isolant les cellules, aboutissant bientôt à la formation d'une véritable cicatrice centro-lobulaire qui tend à infiltrer tout le lobule.

Sclérose et atrophie coexistent. C'est ce qui donne aux lésions cet aspect de *destruction anarchique* si caractéristique. Suivant la durée de l'évolution de la maladie, suivant la rapidité de formation du conjonctif, on pour-



M^{me} Ler... Coupe N° 2.

Cirrhose atrophique subaiguë. Coupe centrée sur la veine centrolobulaire (a).

La veine centrolobulaire est entourée d'un tissu conjonctif dense. Ce qui reste du lobule est infiltré par un tissu conjonctif jeune fibrillaire riche en histiocytes et en lymphocytes (e).

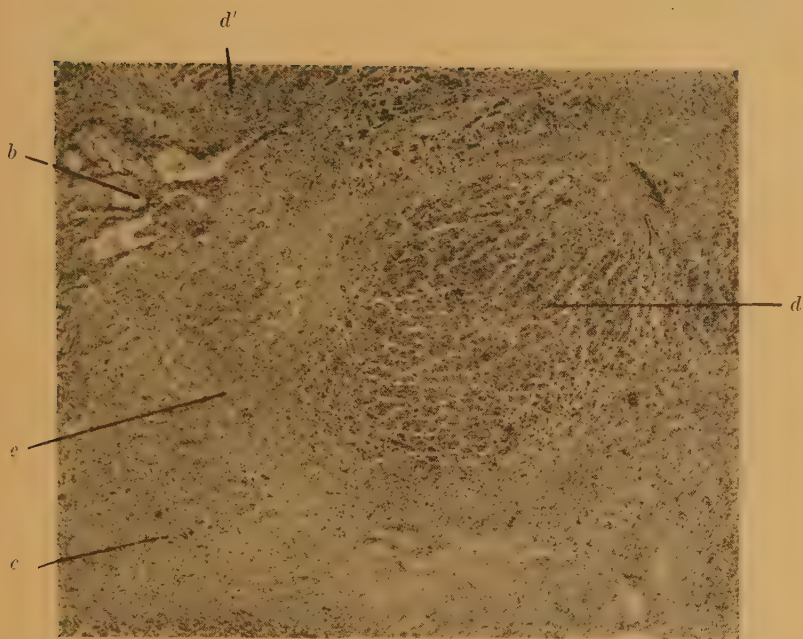
On se rend davantage compte ici de l'intensité de la dégénérescence parenchymateuse. Pseudo-canalicules biliaires (c).

ra voir prédominer l'atrophie ou la sclérose ; à l'extrême celle-ci pourrait devenir aussi étendue que dans la cirrhose de LAENNEC.

Cirrhose aiguë post atrophie jaune, atrophie subchronique, atrophie subaiguë ne représentent que les degrés différents d'un même processus. Si l'*atrophie* domine dans les cas étiquetés atrophie subchronique la *sclérose* par contre l'emporte dans les cas classés parmi les cirrhoses aiguës.

Quelques faits cependant méritent d'être encore notés : Jamais *en principe la sclérose ne prend cette disposition annulaire* qui est celle des cirrhoses vraies, atrophiques ou hypertrophiques (CHIRAY, ALBOT). Par ailleurs quelle que soit l'étendue de la dégénérescence subie par le parenchyme hépatique, *la topographie du lobule est cependant conservée* : les veines centrolobulaires restent souvent reconnaissables, de même on peut retrouver dans les espaces portes tous les éléments histologiques normaux, artères, veines, canaux biliaires. Sur certaines plages même, la persistance de la veine centro-lobulaire et de l'espace porte permet seule d'affirmer qu'il s'agit de tissu hépatique tant sont marquées l'intensité de la sclérose, la dégénérescence du parenchyme hépatique.

Nous terminerons cette étude des lésions anatomo-pathologiques par l'étude des *phénomènes de régénération* du tissu hépatique que l'on peut observer dans les atrophies subchroniques du foie. Ces phénomènes de régénération qui aboutissent à la formation de *nodules d'hypertrophie compensatrice* sont considérés comme très peu importants en général par certains auteurs (CHIRAY, ALBOT). Mais de nombreux auteurs cependant et en particulier MARCHAND, MALLORY, STRAUSS, PRATT, STENGEL, insistent au contraire sur leur im-



Mme Ler...: Coupe N° 3.

Cirrhose atrophique subaiguë. Ici on note l'existence de nodules d'hyperplasie réactionnelle, vaguement arrondis qui témoignent d'une certaine tendance à la réparation (*d d'*). Espace porte (*b*) — Pseudo-canalicules biliaires (*c*). Infiltrat conjonctif (*e*).

portance. Ce sont ces *phénomènes de régénération hépatique* qui aboutissent à la formation de *nodules jaunâtres* visibles sur la surface du foie, visibles à la coupe où leur couleur jaunâtre tranche sur la couleur rouge foncé du restant du tissu hépatique. Ces nodules, nous l'avons vu, sont de taille variable, de la grosseur d'un pois à celui d'une noisette, les plus gros étant formés de la confluence de noyaux plus petits. A l'examen microscopique, ces nodules apparaissent circulaires, bien limités, ils sont formés de cellules hépatiques de forme polyédrique, avec inclusion parfois importante de gouttelettes graisseuses sans qu'on puisse parler ici de processus nettement dégénératif. Ces cellules ne sont centrées par aucun vaisseau, il n'y a pas de structure lobulaire, pas de disposition radiée ; les cellules sont disposées soit concentriquement, soit irrégulièrement. Certains de ces noyaux sont séparés en portions de grosseur inégale par de minces travées de tissu conjonctif. Par leur croissance centrifuge, ces nodules d'hypertrophie compensatrice refoulent à la périphérie le tissu conjonctif néoformé qui l'entoure, ce dernier se dispose concentriquement autour des nodules. Et c'est ainsi que pour certains auteurs (MALLORY) on pourrait avoir dans une phase très tardive des images rappelant *une cirrhose à très gros noyaux*.

Le tableau clinique dans ce cas est celui d'une cirrhose d'allure chronique. Mais cependant même à ce stade tardif, MALLORY pense que l'on peut encore en faire anatomiquement le diagnostic histologique, en particulier par la distribution tout à fait irrégulière du tissu conjonctif et par la conservation, dans les portions sclérosées, de la lobulation, de-ci de-là on peut distinguer encore un espace porte, une veine centro-lobulaire. SEYFARTH par contre pense qu'à une période

aussi tardive de l'évolution ce diagnostic est presque impossible. Ces images anatomo-pathologiques rappelant une cirrhose à gros noyaux sont d'ailleurs beaucoup plus rarement observées.

Le plus souvent en effet les lésions rencontrées sont beaucoup moins évoluées, c'est un mélange d'atrophie et de sclérose jeune fibrillaire non encore organisée, associée dans certains cas à un processus de régénération hépatique par hypertrophie nodulaire compensatrice.

Il faut d'ailleurs souligner une fois de plus l'*extrême polymorphisme des lésions* : polymorphisme très varié suivant les différents cas observés. Dans certains cas c'est l'atrophie qui domine, dans d'autres au contraire c'est l'infiltration conjonctive, c'est la sclérose. Et à propos du même malade il n'est pas rare d'observer sur les différentes coupes pratiquées des images très variables où ici encore tantôt l'*atrophie*, tantôt la *réaction conjonctive*, tantôt les phénomènes d'*hypertrophie nodulaire* vont dominer.

Bien souvent d'ailleurs les *constatations anatomiques*, comme nous l'avons déjà signalé, *ne correspondent pas à la clinique* proprement dite. Dans les formes d'allure rapide on trouve parfois des lésions anatomo-pathologiques beaucoup plus avancées, beaucoup plus évoluées qu'on ne pouvait le penser. C'est ce qui a permis à certains auteurs (en particulier MALLARY, JUDD et BEAVER) de penser que la clinique de la maladie ne résumait pas toute la durée de l'affection. Le début du processus anatomo-pathologique serait, d'après eux, bien souvent antérieur à toute manifestation clinique, des destructions hépatiques considérables pouvant survenir dans le foie avant toute manifestation clinique.

Les voies biliaires sont normales.

Dans la plupart des observations d'atrophie sub-chronique du foie, il existe une **splénomégalie** nette. Modérée dans certains cas où la rate atteint cependant des poids de 250 grammes, 300 grammes, elle est parfois beaucoup plus considérable, 600, 800 grammes. Plus rarement la rate présente un poids sensiblement normal. La rate est le siège d'une *congestion veineuse intense*. L'infiltration de globules masque plus ou moins complètement la disposition en cordon de la pulpe rouge. Cette stase veineuse entraîne l'envahissement et l'atrophie des follicules, elle peut même aboutir à la nécrose de stase. Cet aspect est proche de celui, décrit récemment encore par N. FIESSINGER et MESSIMY, des rates d'ictères graves, et surtout de ceux des syndromes ictéro-ascitiques.

Quant aux **lésions rénales**, elles font quelquefois entièrement défaut ; souvent cependant on observe à l'examen anatomo-pathologique des reins des lésions de néphrite interstitielle. L'urée sanguine est le plus souvent basse, au-dessous de 0,30 généralement. Mais dans certaines conditions étiologiques particulières, en particulier intoxication par le tétrachlorétane, atophan, trinitrotoluène etc... les lésions rénales observées sont importantes : atrophie scléreuse glomérulo-vasculaire avec lésions d'atrophie des parties tubulaires correspondantes. Ces cas entrent dans le cadre des *hépatonéphrites*.

DIAGNOSTIC

Ces *atrophies subchroniques du foie*, ces *cirrhoses atrophiques subaiguës* sont *rarement observées*, c'est la raison pour laquelle peut-être on n'en fait pratiquement jamais le diagnostic clinique. Tout au plus peut-on dans la majorité des cas penser à une telle éventualité sans cependant pouvoir l'affirmer. Rien dans la clinique ne permet en effet d'en porter sûrement le diagnostic.

C'est généralement le *diagnostic de cirrhoses malignes* qui est porté en présence d'un ictère évoluant rapidement avec ascite, œdèmes, hémorragies multiples parfois, s'accompagnant également de fièvre, d'altération marquée de l'état général avec adynamie, prostration, parfois délire dans la période toute terminale. Les douleurs elles-mêmes n'ont rien de caractéristique, elles ont déjà été signalées au cours de certaines cirrhoses et en particulier par HANOT et GILBERT dans les cirrhoses atrophiques graisseuses.

Sans doute l'absence d'hépatomégalie et dans certains cas même l'existence d'une atrophie hépatique marquée permet d'éliminer les *cirrhoses graisseuses*, les *cirrhoses hypertrophiques diffuses*. Mais rien cliniquement ne distingue certaines atrophies subchroniques, des *cirrhoses graisseuses atrophiques* de HANOT et GILBERT. L'une et l'autre sont d'ailleurs rarement observées. *Seul l'examen anatomo-pathologique permet de*

trancher. Dans les cirrhoses graisseuses atrophiques le foie est certes petit, mais son atrophie est rarement aussi considérable. Le foie est par ailleurs granuleux, de teinte chamois, mais il est *dur, sclérosé*, il présente tous les caractères macroscopiques de la cirrhose atrophique de LAENNEC. *L'examen microscopique montre ici une sclérose dense, à topographie annulaire* tout à fait analogue à ce que l'on observe dans la cirrhose atrophique ordinaire. Mais ce qu'il y a surtout de remarquable c'est que le plus grand nombre des cellules hépatiques ont subi la dégénérescence graisseuse, non pas seulement la transformation granulo-graisseuse mais bien la transformation graisseuse complète.

Nous avons vu enfin que, dans certains cas où le foie était primitivement légèrement hypertrophié, on observait au cours de l'évolution de certaines atrophies subchroniques une régression du volume du foie. Ici encore le caractère régressif du volume du foie n'a rien de caractéristique, on peut en effet observer une *régression notable du foie au cours de cirrhoses authentiques*. GILBERT, SIREDEY en ont autrefois signalé les premiers cas (thèse de M^{lle} MARKOFF, Cirrhoses atrophiques post-hypertrophiques).

Mais le gros diagnostic clinique est le **syndrome ictéro-ascitique**.

Lorsque l'hépatite parenchymateuse aiguë apparaît au cours d'une cirrhose de LAENNEC de forme classique, son diagnostic se trouve facilité par les signes préexistants de cirrhose. Mais lorsqu'elle vient compliquer une cirrhose latente elle risque d'être mal interprétée. Les tableaux cliniques avec leur association d'ictère et d'ascite présentent en effet des traits bien voisins. Sans doute dans le syndrome ictéro-ascitique il existe

une corrélation plus étroite entre l'apparition de l'ictère et l'apparition de l'ascite. Mais le diagnostic est bien délicat et FIESSINGER s'élève avec raison contre la fréquence avec laquelle certains auteurs ont tendance à porter le diagnostic de cirrhose post-atrophie jaune.

Sans vouloir nier l'existence de formes intermédiaires entre l'atrophie jaune aiguë et la cirrhose atrophique, FIESSINGER *pense que bien des cirrhoses consécutives en apparence à une atrophie subchronique peuvent être considérées comme des cirrhoses latentes méconnues, compliquées brusquement d'hépatite parenchymateuse aiguë.*

L'ictère, prolongé cirrhogène semble en effet se développer plutôt sur un foie antérieurement sain. On ne peut évidemment pas affirmer qu'il n'existait pas un fond de cirrhose latente, mais à la lecture de nombreuses observations on se rend compte que rien ne justifie une pareille hypothèse en bien des cas. De plus les rapports chronologiques entre l'apparition de l'ictère et celle de l'ascite ne sont pas les mêmes. Cette dernière est souvent d'apparition relativement tardive. Mais surtout les *lésions observées sont différentes* et ce sont elles en définitive qui permettent bien souvent d'affirmer le diagnostic.

Dans le *syndrome ictéro-ascitique la sclérose est dense, organisée à disposition annulaire, géométrique pourrait-on dire. L'hépatite dégénérative frappe le parenchyme restant.*

Dans *l'atrophie subchronique du foie*, dans les cirrhoses atrophiques subaiguës on observe *deux types* de lésions caractéristiques : la *sclérose* ici n'est que très rarement annulaire, et dans ce cas on ne la trouve qu'en certains points, elle est généralement insulaire, parfois plus développée, apparaissant sous forme de tractus

fibreux ; en certains points de la préparation elle apparaît sous forme d'un *tissu conjonctif jeune, non encore organisé, formé de fibrilles conjonctives* entre lesquelles s'infiltrèrent des histocytes, des lymphocytes. *On ne peut ici parler de sclérose proprement dite* — il y a infiltration conjonctive — et l'apparition de ce tissu conjonctif jeune néoformé va de pair avec des *lésions dégénératives particulièrement importantes du tissu hépatique. Ces lésions-mêmes, par leur importance, rappellent celles que l'on observe au cours de l'atrophie jaune aiguë.* Elles n'ont d'ailleurs pas toujours un *siège strictement centro-lobulaire*, mais peuvent être *massives*, au point qu'en certains endroits toute trace de parenchyme hépatique a disparu. L'intensité de l'hépatite dégénérative qui aboutit parfois à la quasi-disparition du parenchyme hépatique constitue avec le développement si particulier du tissu conjonctif, les caractéristiques essentielles observées dans l'atrophie subchronique du foie.

Sans doute il existe des *formes intermédiaires* dans lesquelles il est difficile de trancher. Dans une de nos observations en particulier (obs. X), l'existence sur certaines plages des préparations d'images indiscutables de cirrhoses banales pouvait faire penser à un processus ancien, d'autant plus que dans la clinique on relevait l'existence plusieurs mois auparavant d'une hémorragie intestinale isolée, mais ici encore l'importance de l'atrophie hépatique, l'importance, sur certaines plages de la préparation, de la dégénérescence du parenchyme, le développement particulier du tissu conjonctif donnait à l'examen anatomo-pathologique une allure tout à fait particulière.

De nombreuses observations relatent aussi la coexistence de lésions de type et d'âge très différents, té-

moins l'observation d'atrophie jaune subaiguë publiée par FIESSINGER et ALBOT (*Soc. Méd. Hôpitaux*, 24 janvier 1930) où les lésions scléreuses d'ailleurs discrètes pouvaient être envisagées différemment suivant le point observé : au niveau de l'espace porte la sclérose est dense, formée de tissu fibreux, sans aucun flot lympho-conjonctif, ni aucun signe d'évolution. Au centre du lobule par contre l'atrophie cellulaire met en évidence l'importance des lésions de réticulose, sans formation lympho-conjonctive, mais dont l'épaississement peut créer en certains points une altération incontestable de cirrhose centro-lobulaire. Ces auteurs pensent qu'il s'agissait là d'une dégénérescence brutale centro-lobulaire au cours d'une cirrhose insulaire. Cette dégénérescence s'est, tout comme dans toutes les atrophies subaiguës et subchroniques, accompagnée d'une réaction conjonctive. Il faut d'ailleurs rappeler que certains auteurs (REICHE, MALLORY, PRATT, STENGEL) frappés de la discordance que l'on observe parfois entre la clinique et les lésions anatomo-pathologiques, pensent que dans l'atrophie subchronique les manifestations de la maladie n'apparaissent qu'à une phase tardive du processus, ce dernier pouvant en effet d'après eux léser le foie bien avant toute manifestation clinique.

Citons également l'observation récente de LAIGNEL-LAVASTINE (*Soc. Méd. Hôpitaux*, mai 1937) sur un cas mixte qui cliniquement se rangeait quoiqu'un peu différent dans le cadre du syndrome ictéro-ascitique, mais qui anatomiquement présentait des lésions un peu différentes : il y avait bien sclérose ancienne et hépatite aiguë diffuse, mais également dégénérescence cellulaire avec atrophie et formation d'une sclérose jeune fibreuse. LAIGNEL-LAVASTINE se demande s'il s'agit

là d'un syndrome ictéro-ascitique qui, par son évolution anormalement prolongée, a donné naissance à une sclérose récente, ou bien plus simplement, s'il ne s'agit pas d'une atrophie subaiguë du foie survenant sur un foie déjà touché et présentant une cirrhose latente. *D'ailleurs la différenciation entre certaines atrophies subchroniques du foie très évoluées et les cirrhoses proprement dites paraît assez difficile pour certains auteurs* (SEYFARTH, KUSTCHERA, STRAUSS, MALLORY, PRATT et STENGEL). Pour eux en effet l'évolution des atrophies subchroniques, des cirrhoses atrophiques subaiguës peut se faire parfois, grâce à un processus moins rapide, vers des cirrhoses d'allure plus chronique avec au point de vue microscopique des images qui rappellent celles des cirrhoses proprement dites, avec cette particularité qu'il s'agit dans ce cas de cirrhose à gros noyaux.

Il n'est d'ailleurs pas qu'avec les cirrhoses classiques, qu'avec en particulier le syndrome ictéro-ascitique que le diagnostic puisse se poser au cours des atrophies subchroniques du foie.

Nous avons vu qu'il est des formes qui évoluent sans ascite, sans œdèmes, et où l'ictère s'associant à des douleurs violentes de l'hypocondre droit à type de colique hépatique, fait penser fortement à la **lithiase cholédo-cienne** ou vésiculaire ; d'autant d'ailleurs qu'au cours de l'évolution des clochers thermiques impressionnants joints à une polynucléose sanguine élevée semblent venir corroborer ce diagnostic.

Dans certains cas même l'évolution par poussées vient compléter l'identité du tableau clinique.

De nombreux auteurs ont insisté sur ces formes, en particulier en Allemagne, UMBER, LOEWI rapportent de nombreux cas de malades atteints d'atrophie subchro-

nique et qui ont été opérés. BERGSTRAND de son côté en publie plusieurs observations.

En France, CHABROL insiste également sur l'existence de telles formes. Il insiste dans la différenciation, non seulement sur l'absence d'hépatomégalie, sur l'absence de toute sensibilité vésiculaire, mais surtout sur l'abaissement de la cholestérinémie, la disparition complète de l'acide cholalique et l'élévation anormale de l'index tyrosinique.

Il n'est pas enfin jusqu'à l'existence des *hépatites ictérigènes de la lithiase* décrite par CAROLI dans sa thèse, qui ne viennent encore compliquer la difficulté du diagnostic.

Dans certains cas, surtout en présence de sujets âgés, l'association d'ictère, de douleurs sourdes dans l'hypocondre droit, d'altération considérable de l'état général, d'ascite enfin, évoque l'idée d'un **cancer secondaire du foie**. Sans doute le foie est hypertrophié dans le cancer, mais sa palpation peut être gênée par l'abondance du météorisme et de l'ascite. Nous avons vu enfin que dans certaines formes, le foie pouvait ne pas être atrophié. C'est ici que prend toute sa valeur le caractère régressif de l'hépatomégalie, observé en pareil cas. Mais bien souvent ce sont ici encore seules les constatations anatomiques qui permettent d'affirmer le diagnostic de cirrhose atrophique subaiguë.

Restent enfin les rapports de l'**ictère catarrhal** et des *atrophies subchroniques du foie*. On sait qu'au début de nombreux cas d'atrophie subchronique le tableau clinique est celui d'un ictère isolé à début insidieux, ne s'accompagnant pas d'altération de l'état général, réalisant ainsi tout à fait le tableau clinique de l'ictère dit catarrhal.

Ce n'est que petit à petit, que devant la persistance

de l'ictère et surtout l'apparition de symptômes nouveaux : altération de l'état général, douleurs, fièvre ascite, œdèmes, que le diagnostic d'ictère catarrhal même prolongé finit par être éliminé. Mais cependant il faut savoir qu'on a pu observer au cours d'*ictères catarrhaux prolongés* de l'œdème, de l'ascite, un véritable anasarque. CAROLI, CACHERA et DEPARIS en ont rapporté récemment deux observations mais dans tous ces cas l'état général est parfaitement conservé. La guérison se fait souvent alors très rapidement ; les œdèmes disparaissent, la diurèse augmente, la guérison survient bientôt.

Ces rétentions hydriques observées soit au cours d'ictères catarrhaux prolongés, soit surtout au cours des atrophies subaiguës, ne doivent pas surprendre au cours d'affections où le métabolisme de l'eau est si profondément troublé ; rappelons à ce propos les travaux classiques de GILBERT, VILLARET, ACHARD, FIESSINGER, WALTHER, THIEBAULT.

Signalons enfin que parfois on retrouve dans les antécédents de malades morts d'atrophie subchronique, des poussées d'*ictère* ayant évolué comme un ictère catarrhal banal. S'agit-il d'une simple coïncidence, de deux affections différentes, s'agit-il au contraire de manifestations précoces d'un même processus, nous ne saurions conclure au point où en est encore cette question si obscure, si débattue que certains englobent sous l'appellation générale d'ictère commun (TROISIER) ou d'hépatite ictérigène (LÆPER).

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Mossé, (*Thèse*, 1879).

Deh... 44 ans, fondeur, entre le 24 octobre 1878, salle Saint-Thomas, lit n° 8 à l'Hôtel-Dieu, service de M. d'Heilly.

Un an avant son hospitalisation : pleuropneumonie.

En août le sujet se sent fatigué, se plaint de douleurs dans l'hypochondre droit, un ictère apparaît présentant les caractères ordinaires d'un ictère catarrhal bénin. Cet ictère diminue progressivement et au commencement d'octobre il avait complètement disparu. Sa durée totale avait été de 5 à 6 semaines environ.

Quelques jours après, Deh... sans aucune cause connue, devint de nouveau très rapidement jaune, mais cette fois l'ictère s'accompagne de phénomènes bien plus sérieux que la première fois, l'appétit avait complètement disparu, une épistaxis très abondante apparut, le malade se sentait très asthénisé — bientôt apparaît de l'œdème des malléoles, le ventre se tuméfie et le malade entre à l'hôpital.

A l'entrée on constatait les phénomènes suivants : ictère jaune vert un peu foncé, pas de pétéchiés, çà et là quelques taches un peu violacées ; céphalée, prostration. Le malade est très asthénisé ; l'interrogatoire prolongé le fatigue.

Les jambes sont infiltrées, l'œdème est un peu plus marqué à droite. L'abdomen est très ballonné. Il existe une légère ascite, circulation collatérale peu développée. Pas d'hémorroïdes.

La région de l'hypocondre droit n'est le siège d'aucune douleur spontanée, la percussion et la palpation sont également indolores, le volume du foie est presque normal, la zone de matité est très légèrement augmentée. Rien au cœur.

L'examen pulmonaire est négatif. La langue est sèche.

État fébrile assez marqué : température 38°5.

Le 26 octobre même état. Prostration très marquée. Insomnie, subdélire. Les urines sont foncées, en quantité normale, elles ne contiennent pas d'albumine.

Le 27 octobre la prostration augmente ; urines 1.500 grammes, contenant 11 grammes d'urée par litre.

Le 28 au subdélirium tranquille des jours précédents a succédé un délire d'action assez violent ; mictions involontaires.

Le 29 : adynamie complète, la température a subi une brusque défervescence, mais il n'y a aucune hémorragie à l'extérieur, pas d'hématémèse, pas de méلœna.

Le 30, même prostration, même état général ; les dimensions du foie demeurent sensiblement les mêmes. 12 centimètres en dehors de la ligne mamelonnaire, 5 cm. 5 près du sternum. Même traitement.

Le 31 le malade est dans le coma, la respiration est bruyante, stertoreuse ; la température monte à 39 ; sueurs.

Le 1^{er} novembre le coma devient de plus en plus profond, la respiration reste rapide. Le soir le malade est à l'agonie, la température est très élevée, 42°2, le pouls à 132. Mort une heure après la visite.

A l'autopsie :

Les poumons sont congestionnés, surtout en arrière, congestion hypostatique, adhérences anciennes de la plèvre gauche.

Cœur flasque, mou, sans lésions d'orifice.

Abdomen : le péritoine renferme du liquide ainsi qu'on l'avait reconnu pendant la vie.

La rate est grosse, un peu dure, pèse 270 grammes.

Les reins sont congestionnés, avec une coloration ictérique,

augmentés de volume sans autres lésions très appréciables à l'œil nu.

L'examen histologique n'a pas été fait.

Le foie dépasse environ de deux travers de doigt le rebord des fausses côtes; adhère par un point circonscrit de son bord supérieur à la face inférieure du diaphragme, de coloration verte à la surface, il est assez résistant et offre de petites saillies à la surface. L'aspect rappelle un peu celui qu'on voit dans quelques cas de cirrhose biliaire, mais il ne ressemble pas aux foies atteints de cirrhose hypertrophique. Poids 1.900 grammes.

A la coupe : le parenchyme offre une certaine résistance, sa coloration est jaune vert.

La vésicule n'est pas distendue, elle renferme une petite quantité de bile brunâtre. Elle ne contient pas de calculs. Pas d'altération de ses parois.

Les voies biliaires sont libres et saines, dans toute la partie où nous avons pu les suivre, depuis l'ampoule de Vater jusqu'aux canaux hépatiques.

Le duodénum et l'intestin n'offrent point de particularité.

L'examen histologique du foie fait après durcissement permet de constater des lésions diverses.

Dans l'ensemble ce qui domine c'est la production d'un tissu conjonctif, sur bien des points encore à la période embryonnaire avec disparition des cellules : celles-ci ont subi des altérations variables, les unes sont infiltrées de pigment, ou granuleuses, ou en dégénérescence granulo-graisseuse ; en d'autres points les cellules ont complètement disparu comme chassées par le pinceau, c'est à peine si on en voit une ou deux, et le stroma du lobule n'est presque pas altéré ; enfin, en d'autres points le tissu conjonctif envahit presque le lobule tout entier et les cellules ont en grande partie disparu, étouffées par la marche envahissante du tissu conjonctif.

En un mot, il y a production diffuse de tissu embryonnaire et destruction ou disparition des cellules.

OBSERVATION II

MARCHAND, 1895.

De l'évolution d'une atrophie aiguë vers une hyperplasie nodulaire multiple.

Il s'agissait d'une femme de 28 ans ictérique, qui meurt quelques heures après son entrée à l'hôpital au milieu d'un tableau extrêmement grave : délire, agitation. L'ictère d'intensité moyenne durait depuis 6 mois. Petit à petit l'abdomen augmenta de volume, bientôt apparut de l'œdème des jambes. L'état général s'altéra bientôt rapidement. On ne trouvait rien dans les antécédents de cette malade. Pas d'éthylisme en particulier.

A l'autopsie on constate l'existence d'ecchymoses multiples.

Le cœur, les poumons sont normaux.

A l'ouverture de l'abdomen on constate l'existence d'une ascite abondante séro-fibrineuse, colorée en jaune intense.

La rate est très augmentée de volume, 18 centimètres de long, 11 centimètres de large, 5 centimètres d'épaisseur. Elle est rouge foncée, friable.

Le foie est très diminué de volume, il pèse 1.240 grammes. Il apparaît très déformé. Il existe des incisures profondes sur sa face inférieure et sur sa convexité qui adhère au diaphragme.

La surface libre du foie et le bord inférieur sont bosselés ; il existe là des saillies du volume d'un pois ou d'une cerise, de couleur jaune rougeâtre. Les plus grosses sont formées de la confluence des plus petites. Entre ces bosselures le parenchyme hépatique apparaît rouge sombre.

A la coupe on constate la présence de nombreux noyaux, le plus souvent ronds, de la taille d'une cerise à celui d'un pois, parfois d'une tête d'épingle, bien limités, faisant parfois saillie, de couleur rouge jaunâtre, de consistance homogène. Pas de structure lobulaire même dans les très gros noyaux.

Le tissu interstitiel déprimé, atone, mais friable est coloré de façon homogène, en rouge foncé, et parcouru de place en place de tractus blanchâtre de tissu conjonctif.

La substance rouge est plus abondante que les îlots jaunâtres, surtout dans la profondeur du lobe droit, ces îlots jaunâtres semblent plus importants dans le lobe gauche.

L'aspect du foie rappelle par le contraste qui existe entre les portions colorées en rouge jaunâtre et celles qui sont colorées en rouge sombre, l'atrophie aiguë, mais il s'en distingue par l'aspect plus ou moins régulièrement arrondi et la limitation nette des plus gros noyaux jaunes qui ont absolument la consistance de tuméfaction adénomateuse comme on le voit au cours de l'hyperplasie nodulaire du foie.

Entre ces noyaux il y a des petits noyaux jaunes moins bien limités.

Dans un certain sens le foie rappelle l'aspect des formes macronodulaires de la cirrhose au cours de laquelle on sait que la formation hyperplasique des restes du parenchyme hépatique atteint parfois un degré très important particulièrement au cours de la cirrhose alcoolique de l'enfant.

La substance intermédiaire en rouge foncé n'est pas du tissu conjonctif. Elle rappelle par la couleur et la consistance la pulpe splénique assez friable. Elle est modérément indurée et congestive.

Dans ce tissu on rencontre par place de minces travées blanchâtres de tissu conjonctif. La majeure partie du tissu rappelait la structure des parties rouges de l'atrophie aiguë.

Le diagnostic n'a pu être fait que par l'examen microscopique.

L'examen microscopique (résumé) :

Sur la préparation fraîche les noyaux sont formés de cellules hépatiques de formes polyédriques bien conservées avec des inclusions importantes de gouttelettes graisseuses. Elles rappellent les cellules rencontrées au cours de l'hyperplasie nodulaire.

Les portions rouges sont constituées par du tissu conjonctif très vasculaires, renfermant des éléments cellulaires.

Sur les préparations les îlots jaunes sont bien limités dans l'ensemble et circulaires, mais cette limite peut manquer. Certaines parties des bords manquent en particulier pour les petits îlots. La disposition de ces cellules est anormale car non centrée par un vaisseau. La structure acineuse manque dans les gros noyaux. Certains de ces noyaux sont séparés en portions de grosseur inégale par de minces travées de tissu conjonctif et dans ces noyaux il n'y a pas de disposition radiée. De tout l'aspect, il ressort qu'il s'agit sans aucun doute d'une prolifération hyperplasique de la substance hépatique. Pas de trace de destruction cellulaire, l'existence de quelques gouttelettes graisseuses dans les cellules ne permettent pas de penser qu'il s'agit là d'un processus dégénératif.

La substance rouge est plus difficile à interpréter. On ne retrouve que très rarement une disposition acineuse. Microscopiquement elle rappelle aussi par place la pulpe splénique.

Les hématies sont parfois en si grande quantité qu'ils donnent l'impression d'une infiltration hémorragique diffuse. Ces hématies sont contenus dans des capillaires qui sont séparés entre eux par un tissu conjonctif infiltré de nombreux éléments cellulaires.

Ce qui frappe la préparation c'est la très grande abondance de néo-canalicules biliaires.

La très intense prolifération des cellules endothéliales, épithéliales et conjonctives, l'infiltration de nombreux leucocytes confèrent à tout le tissu de la substance rouge le caractère d'une néoformation conjonctive inflammatoire.

Toutes ces transformations sont certainement plus anciennes qu'on ne le rencontre habituellement au cours de l'atrophie aiguë. Il est impossible qu'elles se soient produites au cours des derniers jours de la vie. Le développement de nombreux noyaux de substance néoformée montre que l'évolution a dû être de plusieurs mois.

OBSERVATION III

Hépatite diffuse aiguë avec ictère grave dans la période secondaire de la syphilis, SIREDEY et A. LEMAIRE (*Bull. Société Médicale des Hôpitaux*, 4 mars 1904).

Th... 18 ans, sans profession, entre le 9 mars 1904.

Etat comateux accentué, entrecoupé de crises d'agitation.

Malade depuis le 1^{er} novembre, fatigue, courbature, céphalée vive, à exacerbation vespérale, gros amaigrissement, en même temps léger subictère qui s'accroît peu à peu. Légère rémission quelque temps après ; mais l'ictère reprend avec plus d'intensité jusqu'au moment de son entrée à l'hôpital. 2 épistaxis abondantes.

Aucune aggravation notable n'est survenue dans son état jusqu'à la fin de la première semaine de janvier 1904.

Le 8 janvier elle est prise brusquement d'une agitation marquée, le soir vers 10 heures délire, vomissements. On l'amène à l'hôpital le 9 dans la soirée.

Dès son entrée à l'hôpital la malade est dans un état comateux avec excitation cérébrale, agitation, cris.

L'examen ne permet de relever aucune particularité notable : température 36°4, pouls 90. Ictère jaune verdâtre très accusé. Les urines contiennent des pigments et des sels biliaires ; les selles ne sont pas décolorées.

Cœur, poumons normaux.

Le foie ne dépasse pas les fausses côtes, sa matité semble un peu moins élevée qu'à l'état normal.

La rate est à peine perçue à la percussion.

On distingue enfin nettement sur l'abdomen et la partie inférieure du thorax de nombreuses syphilides papulo-squameuses et papulo-érosives. Plaques muqueuses à la vulve.

Le lendemain les phénomènes d'excitation font place à un coma profond, accompagné de résolution musculaire complète, température 37°5.

Dans la nuit la malade succombe, 30 heures environ après entrée à l'hôpital.

Autopsie : Cœur, poumons, estomac, intestin : normaux.

Reins pèsent chacun 150 grammes, manifestement congestionnés et offrant à la coupe une coloration ictérique intense.

Double salpingo-ovarite.

Rate augmentée de volume, pèse 200 grammes, manifestement congestionnée, plus dure qu'à l'état normal.

Le foie est le siège des lésions principales, son poids est de 1.400 grammes, sa configuration est normale. La capsule à peine plissée sur le lobe droit est brillante.

Les coupes pratiquées sur le lobe droit présentent une coloration brun acajou, sur laquelle se détachent de petites masses jaune d'or assez régulièrement arrondies qui font saillie sur la surface de section. Le tissu hépatique offre une consistance un peu plus molle qu'à l'état normal ; à gauche, pas de grains jaunes, substance homogène d'un brun foncé.

La vésicule et les voies biliaires ne renferment ni calcul, ni sable.

Les reins quoique normaux à l'œil nu, présentent nettement les lésions initiales d'une néphrite parenchymateuse aiguë.

Les lésions de la rate ne sont pas très accentuées : congestion assez marquée.

Dans la glande hépatique les lésions sont extrêmement intéressantes : Au niveau du lobe gauche les cellules sont en très grande partie détruites, elles ont subi pour la plupart un processus d'atrophie accompagné de dégénérescence granulo-graisseuse.

Les cellules hépatiques quel que soit leur degré de dégénérescence sont entourées de tissu conjonctif formant des mailles tantôt fines, tantôt denses et épaisses. Dans les points où les cellules hépatiques ont disparu ou sont réduites à une masse informe, l'apparence de ce tissu sclérosé au sein des lobules hépatiques rappelle les coupes de ganglions lymphatiques traitées par le pinceau et où persiste seule la trame fibreuse. La forme des lobules est profondément modifiée et

on ne reconnaît leurs contours qu'à la présence de canalicules biliaires de nouvelle formation.

Dans le lobe droit les altérations sont moins profondes. Les cellules disposées en travées régulières, rayonnent autour de la veine centrale du lobule, elles sont moins atrophiées qu'à gauche. Toutes ces cellules, quel que soit leur degré de dégénérescence ou d'atrophie, sont entourées de tissu conjonctif plus ou moins épais constituant une cirrhose monó-cellulaire très accentuée, tandis que les espaces de Kiernan, ne sont nullement agrandis et ne renferment qu'une très faible quantité de tissu conjonctif.

Nulle part on ne rencontre d'amas de cellules embryonnaires formant de petites gommès rudimentaires, mais on observe quelques cellules rondes entre les cellules du foie, le long des travées fibreuses.

En résumé les lésions hépatiques sont à la fois très étendues et très profondes, elles consistent en une destruction progressive des cellules, coïncidant avec une sclérose péricellulaire diffuse. Ces lésions par la dégénérescence cellulaire intense que l'on constate se rattachent aux lésions habituelles de l'ictère grave. Mais ici ces altérations se compliquent d'une sclérose intra-lobulaire diffuse qui s'est développée à peu près uniformément autour de chacune des cellules du foie.

OBSERVATION IV.

LEPEHNE (*Deutsch Med. Woch.*, juillet 1921, p. 800).

Une ouvrière de 18 ans toujours bien portante jusqu'alors, présente depuis le 15 décembre 1919 du ballonnement de l'abdomen, de la dyspnée.

Elle entre à l'hôpital le 5 janvier 1920. On constate : une ascite nette, de moyen volume, un léger œdème malléolaire. Le foie, la rate sont normaux. L'examen du cœur ne montre rien d'anormal.

Il existe en plus un léger subictère qui va s'accroître dans les jours suivants.

Urobilinurie marquée. Présence également dans les urines de sels et de pigments biliaires.

L'ascite, l'œdème malléolaire diminuent dans les jours suivants.

Le BW refait plusieurs fois est constamment négatif.

Galactosurie, lévulosurie très marquée.

La malade quitte l'hôpital ; vers le mois de mars elle se sent asthénisée, se plaint de courbatures multiples, bientôt l'ictère, l'ascite réapparaissent, elle entre à nouveau à l'hôpital.

A l'examen (17 avril) : Ictère très marqué verdâtre. Ascite très abondante.

Les selles ne sont pas décolorées. Les urines très foncées contiennent des sels et des pigments biliaires.

Une numération globulaire montre 15.000 leucocytes avec polynucléose.

Trois jours plus tard l'état général de la malade s'aggrave considérablement : la malade est agitée.

Une ponction d'ascite ramène 3.800 centimètres cubes d'un liquide clair.

Le foie, la rate ne sont pas palpables. Par la percussion le foie semble très diminué.

Très rapidement l'ascite se reproduit, une deuxième ponction ramène cette fois-ci un liquide trouble contenant des lymphocytes.

L'obnubilation progresse, s'accompagnant d'attitudes cataleptiques.

La température oscille entre 36 et 39. La malade meurt le 6 mai 1920.

A l'autopsie :

A l'ouverture de l'abdomen on constate l'existence d'une ascite volumineuse, 4 à 5 litres de liquide jaune, louche.

La rate pèse 100 grammes.

Le foie est très petit, il pèse 882 grammes. On y distingue deux segments, le reliquat des lobes droit et gauche sont

réunis seulement par un pont tissulaire de quelques centimètres d'épaisseur.

Dans ces deux segments il existe une série de nodules mous, jaunes, verdâtres, de grosseur variable atteignant la dimension d'une grosse noix. Ces nodules font saillie à la surface du foie. Le tissu environnant est retractoré, rouge brunâtre.

A la coupe : saillies jaunâtres correspondant aux nodules de la surface du foie. Le dessin hépatique est plus grossier que dans la cirrhose du foie. Entre les saillies, travées plus dures, brunâtres, sans structure hépatique. Le tissu qui réunit les deux lobes est du même type.

La vésicule est adhérente. Les voies biliaires sont libres.

Les reins présentent des lésions de néphrite.

Au point de vue *histologique* : le tissu conjonctif est particulièrement abondant, caractère qui rappelle la cirrhose.

Il existe dans le foie des îlots de régénérescence hépatique qui correspondent aux nodules.

Des travées conjonctives, traversent le parenchyme hépatique, elles sont faites de fibres fines, lâches, sans disposition annulaire comme dans la cirrhose. Après VAN GIESON : zones de tissu conjonctif en bandes ou îlots situés dans le parenchyme. Dans le tissu conjonctif on note la présence de nombreux pseudo-canalicules biliaires et infiltrat discret de cellules rondes.

De ces noyaux fibreux partent des travées fibreuses.

La structure normale radiaire du parenchyme hépatique a totalement disparu. La disposition est tout à fait irrégulière. C'est à peine si on trouve des veines centro-lobulaires.

Quant aux cellules hépatiques restantes, elles ne se distinguent pas de la normale. Il n'y a pas de nécrose, pas de dégénérescence. Par endroits cependant : dégénérescence graisseuse, surtout à la périphérie d'îlots isolés.

En somme : tissu hépatique néoformé dont le point de départ peut sans doute être trouvé dans les cellules hépatiques intactes. La prolifération du tissu conjonctif doit être considérée comme secondaire à la destruction des cellules du parenchyme hépatique.

OBSERVATION V

Hépatite secondaire au tétrachlorétane. FIESSINGER, BRODIN et WOLLFF (*Soc. Méd. Hôpitaux*, 22 juillet 1922).

Femme de 46 ans. Éthylisme. Pas de spécificité. Travail depuis 5 mois dans une fabrique de perles artificielles.

Après une phase initiale de troubles digestifs, ictère d'abord dissocié, sans acides biliaires, puis complet avec pigment et acides biliaires, il s'agit toujours encore d'un ictère bénin, bien que l'état du foie, gros, dur et lisse, ait pu d'emblée faire croire à des troubles des plus sérieux. Quoi qu'il en soit, tout se passe bien, l'ictère disparaît dans l'espace d'un mois et la malade quitte l'hôpital « guérie ».

Dix jours plus tard elle retourne à l'usine et retombe malade pour ainsi dire immédiatement. Malgré les symptômes d'alarme qui dès le deuxième jour pouvaient la mettre en garde (vomissements, frissons, anorexie) elle continue le travail dans ce milieu toxique et tombe malade plus brusquement et plus gravement cette fois-ci. Elle revient 5 jours après sa deuxième entrée à l'usine. A noter d'ailleurs qu'elle n'avait été employée qu'à l'échantillonnage et non au trempage des perles, mais qu'elle avait séjourné dans le même atelier.

Le deuxième ictère présente d'emblée des caractères graves. La malade n'urine jamais plus de 800 grammes d'une urine foncée et albumineuse. Malgré le traitement on voit apparaître des poussées thermiques assez irrégulières, rappelant des poussées d'angiocholite. Des raideurs, des secousses musculaires se montrent qui font penser à une réaction méningée et l'état va en s'aggravant pour aboutir au coma terminal. B. W. négatif. Urée sanguine 0,86.

A l'autopsie :

Foie 800 grammes. Petit, plissé, atrophié, surtout dans le lobe gauche. La surface extérieure est chagrinée finement de

teinte jaune brunâtre mat. Sur cette surface presque lisse on constate de petites saillies de la grosseur d'un petit pois et fortement colorées en jaune vert.

A la section, le parenchyme apparaît légèrement scléreux, avec quelques îlots et de nombreux grains jaune d'or surtout dans le lobe droit, tandis que le lobe gauche est presque complètement scléreux.

Histologiquement, on constate :

Au niveau du foie une sclérose intense et diffuse ayant abouti à un remaniement structural de l'organe. Les modifications de la trame fibreuse ont réalisé une cirrhose qui suivant les régions est insulaire à petits îlots ou à grandes plages, annulaire à petits ou à grands anneaux ou même massive. Parallèlement le tissu glandulaire hépatique présente suivant l'intensité de la réaction conjonctive des lésions de prolifération hyperplasique ou au contraire d'atrophie avec rétrécissement et étouffements des travées hépatiques et persistance d'îlots plus ou moins comprimés et de néo-canalicules biliaires.

Au niveau des cellules parenchymateuses on peut distinguer suivant les endroits de la dégénérescence granuleuse diffuse ou grasseuse surtout au centre des lobules. Dans ces mêmes foyers la picnose nucléaire n'est pas rare, de même que la dégénérescence atrophique acidophile. Ces phénomènes dégénératifs peuvent aller jusqu'à la nécrose acidophile massive de certains fragments du parenchyme avec disparition des affinités colorantes des noyaux. Au voisinage des espaces portes et dans certains petits îlots on peut constater au contraire une hyperplasie cytoplasmique avec un gros noyau chargé de grains de chromatine.

Au niveau des reins : atrophie scléreuse, glomérulo-vasculaire par zones avec lésions atrophiques des parties tubulaires correspondantes.

De plus des lésions desquamatives et la présence de cylindres intratubulaires indiquent une lésion récente des tubes contournés.

OBSERVATION VI

ANTONELLI (*Policlinico*, 30, Fasc. IV, avril 1926).

G... S., 63 ans, pas de syphilis, pas d'éthylisme. Paludisme depuis de très nombreuses années.

En septembre 1924 : petits œdèmes des membres inférieurs qui diffusèrent ensuite graduellement pour remonter aux genoux. Ces œdèmes diminuèrent notablement par le repos au lit pour réapparaître d'ailleurs à la station debout et à la marche.

Dix jours avant son entrée à l'hôpital le malade note une augmentation de volume de son abdomen qui va en s'accroissant très rapidement. A son entrée à l'hôpital le 19 décembre 1924 on note une altération marquée de l'état général, le malade est très amaigri ; la température est normale. Mais surtout on constate une augmentation notable du volume de l'abdomen, l'ombilic est déplissé. Il existe une circulation veineuse collatérale très marquée. Il y a de la matité dans les flancs, dans l'hypogastre. Sa limite supérieure concave atteint l'ombilic.

L'examen est par ailleurs négatif. Il n'y a pas d'albumine, pas de sucre dans les urines ; le B. W. est négatif.

Une ponction évacuatrice ramène 4 litres d'un liquide citrin contenant de nombreux lymphocytes et quelques cellules endothéliales. Après la paracentèse on essaie de délimiter le foie : le bord supérieur ne dépasse pas le 6^e espace, le bord inférieur n'est pas palpable.

Dans la moitié gauche de l'abdomen on perçoit une grosse tuméfaction de forme à peu près rectangulaire, de consistance dure, fibreuse, de surface lisse avec des incisures appréciables le long du bord antérieur : c'est la rate.

Le pôle inférieur de la rate est à 3 travers de doigts au-dessous de la ligne horizontale par l'ombilic ; la limite supérieure atteint le bord supérieur de la 7^e côte. Malgré la théra-

pentique employée : diurétiques, chlorure de calcium, la diurèse reste minime, l'abdomen augmente à nouveau de volume.

Le 14 janvier 1925 une seconde paracentèse est pratiquée ; elle ramène 6 litres de liquide qui présente les mêmes caractères que précédemment.

L'asthénie est très marquée, l'amaigrissement est extrême, des vomissements surviennent.

Le malade meurt le 18 février 1925.

A l'autopsie :

Ascite abondante, péritoine normal. La rate est énorme, elle pèse 1.650 grammes ; la pulpe est rouge uniforme, les follicules non visibles ; léger épaissement des cloisons et des trabécules.

Le foie est petit, flaccide, il pèse 750 grammes. Sa capsule est légèrement épaissie, sa surface presque lissée sauf quelques rares granulations jaunâtres qui y font saillie.

A la coupe le parenchyme rouge jaunâtre n'offre pas de résistance, pas de crissement.

Examen anatomo-pathologique (résumé) :

La capsule de Glisson paraît inégalement épaissie. De la profondeur partent des tractus formés de tissu conjonctif intensément vascularisé et infiltré d'éléments jeunes. Les tractus s'enfoncent dans le tissu hépatique.

L'architecture des lobules hépatiques est profondément altérée : on reconnaît en quelques points seulement la veinule centrale remplie d'éléments sanguins, entourée d'un tissu hépatique raréfié. Les travées hépatiques paraissent dissociées, pulvérisées, au milieu d'un réseau de capillaires ectasiques.

Le stroma apparaît épaissi autour des rameaux portes et biliaires en forme d'ilots disséminés et constitués de tissu fibreux, quelques ilots sont constitués de tissu conjonctif jeune : éléments ronds, fibroblastes associés à des fibrilles conjonctives. Pas d'altération de type endophlébitique. Les canaux biliaires sont bien conservés et ne présentent pas d'obstruction. Au fort grossissement on distingue des altérations cellulaires de caractères variés : De nombreuses cellules apparaissent volumineuses avec un double noyau bien distinct.

D'autres ont un gros noyau d'aspect vacuolaire. Les éléments restant, en nombre notable, sont nettement atrophiques avec un noyau pâle et un protoplasme très altéré à limite indistincte et frangée, avec souvent aspect vacuolaire.

Ces altérations cellulaires sont le plus marquées dans la portion du lobule intermédiaire entre la périphérie et le centre.

Dans les rares points en effet où est reconnaissable la veine centro-lobulaire, celle-ci est entourée de cellules hépatiques peu altérées.

Quelques cellules enfin par l'intensité de la coloration, par la netteté des contours protoplasmiques offrent l'aspect de cellules néoformées.

Dans les portions de parenchyme où n'apparaissent que de rares cellules atrophiques on constate un épaissement des fibrilles conjonctives.

Les ramifications portales, les petits vaisseaux biliaires sont entourés d'un tissu conjonctif un peu épaissi avec quelques rares amas d'éléments ronds.

En quelques rares points on note la tendance du tissu conjonctif à envahir le parenchyme environnant.

Nombreux néocanalicules biliaires dans le voisinage des espaces porto-biliaires. Des petits îlots de tissu conjonctif jeune, riche en éléments lymphoïdes et fibroïdes, sans rapport avec les espaces porte sont éparpillés en plein parenchyme hépatique, sans tendance très marquée à envahir le tissu hépatique environnant. Quelques-unes des veines sus-hépatiques sont entourées d'un manchon de tissu conjonctif fibreux dense.

Autour de quelques rares veines centro-lobulaires on voit une légère infiltration d'éléments jeunes qui ont tendance à s'insinuer entre les cellules hépatiques.

Au très fort grossissement on constate dans les zones où le tissu hépatique est complètement dissocié une intense infiltration hématique et une intense infiltration d'éléments jeunes et de fibres connectives. En certains points le tissu conjonctif a pris la place des cellules hépatiques dégénérées.

En aucun point on ne note la formation d'anneaux comme dans les cirrhoses.

Au total il faut insister sur le peu de développement relatif du tissu conjonctif qui en aucun point n'atteint le développement habituellement observé dans la cirrhose commune. Il présente presque partout une distribution de type disséminé, nettement insulaire. Tandis que les altérations cellulaires sont intenses et avancées, celles du tissu conjonctif sont partielles et souvent incomplètement évoluées. L'architecture du parenchyme hépatique est profondément altérée, on ne reconnaît plus les lobules isolés et pourtant en quelques points la conservation de la veine centro-lobulaire permet de reconnaître les vestiges du lobule correspondant.

L'examen anatomo-pathologique de la rate montre des lésions congestives banales. Les reins présentent des lésions de néphrite interstitielle.

OBSERVATION VII

LÉPER, A. LEMAIRE et A. VARAY. (*Progrès Médical*, avril 1937).

Malade entrée à l'hôpital Saint-Antoine au cours du mois d'avril 1935. C'est une femme de 40 ans chez laquelle une jaunisse très marquée est apparue, il y a environ sept semaines, vers le début de mars, insidieusement, sans douleur et sans fièvre. Cette jaunisse s'est accentuée progressivement avec des phases de décoloration des selles suivies de phases de recoloration. Pas de douleurs vraies, mais une asthénie profonde; pas de fièvre, mais un amaigrissement considérable, un prurit discret et un mauvais état général.

Au cours du séjour à l'hôpital, nous avons constaté des variations dans la coloration des téguments, des muqueuses et des selles, les urines ont toujours montré des pigments abondants et même des sels biliaires, et si la réaction de Hay était négative, celle de Petenkoff était positive. Un peu de brady-

cardiac; peu de signes de grattage. Tout faisait penser à un ictère par rétention, intermittent et incomplet.

Le foie débordait de un centimètre, le rebord costal et sa matité commençait au 5^e espace intercostal.

À la palpation, la consistance était régulière ferme, normale, sans sensibilité particulière.

La rate n'était ni palpable, ni percutable; l'ascite nulle, la circulation collatérale absente; un léger œdème des membres inférieurs; l'appareil cardio-vasculaire normal, mais hypotension marquée, 9,5 Mx., 5,5 Mn. La température continue de se tenir autour de 37°5. Pas de signes pleuro-pulmonaires, pas de signes neurologiques.

En résumé, état général grave et état hépatique franchement accusé. Il n'y eut pourtant ni taches purpuriques, ni signe du lacet; le temps de saignement et de coagulation restèrent normaux. Par ailleurs, on ne relève rien de spécial dans les antécédents de la malade sinon la notion d'un traitement prolongé, il y a quelques années, par une composition arsenicale et phosphorée qui n'a probablement aucun rapport avec l'ictère actuel.

On pensa d'abord à la lithiase.

Mais la radiographie de la région sous-hépatique ne montra rien d'anormal. On pensa alors à la syphilis, mais la réaction de Bordet-Wassermann restait négative, à une septicémie, mais la culture du sang fut faite sans résultat. L'examen hématologique montre une anémie à 3.880.000 globules rouges, seulement 4.400 globules blancs et 73 % des polynucléaires.

La recherche du spirochète fut pratiquée à deux reprises différentes et sans succès dans les urines et le séro-diagnostic, fait à l'Institut Pasteur, fut négatif. En somme, pas d'infection reconnaissable spécifique ou non, pas de lithiase.

Le tubage duodénal fut alors pratiqué et la quantité de bile duodénale recueillie fut minime.

Le traitement ne pouvait être que symptomatique. Aussi ne peut-on s'étonner qu'il n'ait pas modifié la situation; l'évolution fut progressive, les signes d'insuffisance hépatique s'accrochèrent ainsi que l'asthénie, l'oligurie; la température s'éleva à 39°, les signes nerveux apparurent: la somnolence qui est

d'une fréquence extrême dans ces cas, devint complète et aboutit en deux jours au coma. On trouva alors une petite réaction méningée, et quelques signes vasculo-sanguins, des éléments purpuriques et le signe du lacet.

Le taux de l'urée ne changea point, la réserve alcaline s'abaisse à 35 volumes. Les polynucléaires et les leucocytes s'accroissent : 13.400 et 94 %. L'indice de désassimilation s'accroît et la polypeptidémie fut marquée.

Mais, le fait le plus curieux, le plus important, capital vraiment, fut l'évidente réduction du volume du foie : le bord inférieur de la glande n'était pas au-dessous du rebord costal mais à un centimètre au-dessus, et accusait, depuis le début de la maladie, une diminution de près de trois centimètres.

La malade mourut le 3 mai, quinze jours après son entrée à l'hôpital.

Nous avons pu prélever un premier fragment du foie une heure après la mort, un second, vingt-quatre heures après. Nous ne pouvons donner le poids du foie, n'ayant pu faire une autopsie complète, pas plus que le volume ou le poids de la rate et des autres organes. Mais l'étude des deux fragments hépatiques suffit pour reconnaître une hépatite du type atrophie jaune aiguë, caractérisée par l'effondrement du parenchyme hépatique et la régression totale du volume de l'organe.

A l'œil nu le tissu hépatique est inégal et moucheté, en de rares endroits se voient des taches rouges, dans d'autres des taches jaunes.

Et à l'examen microscopique de 200 diamètres, à côté d'espaces portes intacts, ou à peine épaissis et qui servent de repère à l'examen, on constate en quelques endroits dans le centre des lobules des zones de nécrose très prononcée où des éléments cellulaires sont inégaux, tantôt petits, tantôt gros et hypertrophiques, atteints de nécrose diffuse ou de dégénérescence grasseuse ; le noyau est déchiqueté, parfois il a disparu. Même la place de la cellule est vide comme si l'élément s'était liquéfié dans son intérieur. Parfois, dans certaines régions, on trouve quelques cellules plus volumineuses qui sont peut-être en voie de régénération.

A un grossissement encore plus fort, on peut distinguer entre ces éléments cellulaires, une réaction conjonctive jeune, comme œdémateuse, pinceautée, dissociant les travées et isolant les cellules, mordelant en petits tronçons les travées hépatiques. Il s'agit d'une cirrhose jeune, à ses débuts, morcelante, dont le tissu conjonctif réalise ce qu'on appelait jadis la cirrhose monocellulaire, cirrhose pénicillée, qui est si habituelle dans la syphilis.

OBSERVATION VIII

Ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie. M. CHIRAY, G. ALBOT et Y. BOUVRAIN (*Société Médicale des Hôpitaux*, 22 janvier 1937).

Mme P..., âgée de quarante-deux ans, teinturière, présente au début du mois de septembre 1932 quelques troubles digestifs, de la fatigue annonçant un ictère d'apparition insidieuse, sans phénomènes douloureux. Cette jaunisse augmente progressivement d'intensité, jusqu'au début de décembre : à ce moment, elle entre à l'hôpital Bichat, donc trois mois après la survenue des premiers symptômes.

L'examen montre l'existence d'un ictère généralisé, cutanéomuqueux, plus marqué à la face que sur le reste du corps où il est assez discret. Les urines sont à peine plus foncées que normalement, les selles sont décolorées, la malade asthénique, ne présente ni prurit, ni bradycardie.

Il existe une hépatomégalie énorme : le foie dur, lisse, régulier, non douloureux, mesure 27 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

La rate également très volumineuse mesure 20 centimètres sur son grand axe.

Les membres inférieurs sont infiltrés d'un léger œdème, mais il n'y a ni ascite, ni circulation collatérale.

Les urines ne contiennent ni sucre, ni albumine ; la température oscille entre 37° et 38°, avec deux ou trois clochers à 39°.

D'autre part, l'interrogatoire révèle que cette malade a depuis longtemps des habitudes d'alcoolisme : les varicosités des pômmettes, les pituites matinales, l'abolition des réflexes achilléens et rotuliens en font foi.

L'examen complet ne montre aucun autre signe pathologique, l'interrogatoire ne décèle aucune maladie antérieure.

L'enquête clinique est complétée par l'étude des concentrations galactosuriques, qui donne les résultats suivants :

I.	64 c. c.	26,65 p. 1000	1 gr. 513
II.	41 c. c.	10 p. 1000	0 gr. 410
III.	77 c. c.	4,68 p. 1000	0 gr. 360
IV.	350 c. c.	2,36 p. 1000	0 gr. 826
	<u>582 c. c.</u>	<u>5,84 p. 1000</u>	<u>3 gr. 109</u>

témoignant ainsi d'une hépatite parenchymateuse diffuse importante.

Le tubage duodénal avec épreuve de Meltzer-Lyon, amène une réponse vésiculaire normale. L'examen du sang ne montre aucune anomalie notable. La réaction de Bordet-Wassermann est négative.

En somme : énorme hépatosplénomégalie, s'accompagnant d'ictère apparu depuis trois mois, chez une alcoolique.

Au cours de l'évolution qui aboutit à la mort deux mois après ce premier examen, deux phénomènes importants vont se produire : la diminution du volume du foie et l'apparition d'ascite.

La disparition de l'hépatomégalie s'amorce rapidement : alors que le 3 décembre celle-ci atteint 27 centimètres sur la ligne mamelonnaire, quinze jours plus tard elle n'est plus que de 22 centimètres.

A ce moment cependant, peut-être sous l'influence du traitement, l'épreuve de la galactosurie provoquée semble montrer une légère amélioration, qui porte surtout sur la diurèse.

I.	132 c. c.	16,3 p. 1000	2 gr. 151
II.	54 c. c.	10 p. 1000	0 gr. 540
III.	41 c. c.	1,7 p. 1000	0 gr. 069
IV.	1.165 c. c.	1 p. 1000	1 gr. 165
IV.	1.165 c. c.	1 p. 1000	1 gr. 165
	<u>1.392 c. c.</u>	<u>2,81 p. 1000</u>	<u>3 gr. 925</u>

A l'occasion des fêtes de Noël, la malade quitte le service et échappe à l'observation pendant un mois. Lorsqu'elle revient à l'hôpital, le 3 février 1933, on constate l'apparition d'une ascite libre très abondante, se reproduisant très rapidement après l'évacuation de 6 litres de liquide. Celui-ci est d'aspect citrin, et contient des cellules endothéliales, des lymphocytes et quelques polynucléaires.

Après la paracentèse, on constate que l'hépatomégalie a cliniquement disparu : il est impossible de palper le bord inférieur du foie sous le rebord costal.

Ajoutons qu'il existe une forte infiltration œdémateuse des membres inférieurs ; cet œdème intéresse également la paroi abdominale ; il est blanc, mou, dépressible.

Disparition de l'hépatomégalie et constitution de l'ascite sont accompagnées d'une aggravation rapide de l'état général. Quant à l'ictère il s'est fortement atténué par rapport au premier examen. Il est devenu très discret, même à la face.

Aucune tendance hémorragique n'a été mise en évidence.

La malade meurt le 6 février 1933, cinq mois après l'apparition de l'ictère, sans que l'on ait pu pratiquer de nouvelles épreuves de fonctionnement hépatique.

Autopsie : Dès l'ouverture de l'abdomen, un volumineux épanchement ascitique s'écoule. Sa couleur est jaune foncé, mais il ne se forme pas de dépôt puriforme.

Le foie est extrait facilement. Son diamètre longitudinal est de 15 centimètres environ, son poids atteint 1.600 grammes. Dans l'ensemble l'aspect de cet organe rappelle un peu celui de la cirrhose. Le lobe gauche est un peu hypertrophié. La surface est faiblement granitée, il n'existe pas de nodules saillants. A la coupe, on ne trouve pas davantage de noyaux, l'ensemble de la tranche de section est d'aspect homogène, verdâtre, semblant contenir en abondance des pigments biliaires.

La rate est hypertrophique, doublée de volume, mais ne présente pas d'anomalie à la coupe.

Examen histologique.

1° Le foie : Le foie est atteint de lésions dégénératives et

scéléreuses considérables dont le caractère dominant est d'être difficilement classables dans un cadre donné. En voici la description :

La capsule est épaissie et vallonnée par places.

Les espaces portes et les veines centrolobulaires sont encore nettement reconnaissables, on y peut retrouver tous les éléments histologiques normaux, artères, veines, canaux biliaires (ce qu'on ne voit pas habituellement dans les cirrhoses), mais ils ont au centre de vastes nappes scéléreuses.

La sclérose importante qui segmente le parenchyme et qui englobe, sans les remplacer, les éléments de l'espace porte, dessine des travées qui se rejoignent, se fusionnent à angles aigus limitant ainsi des zones de parenchyme de formes très irrégulières et de tailles très inégales. Tantôt la sclérose est grêle, encore nettement fibrillaire, et se continue insensiblement dans le parenchyme résiduel avec de multiples fibres réticulées, épaissies et collagénéisées. Tantôt elle est plus dense dessinant des travées beaucoup plus épaisses et contient de nombreux néocanalicules biliaires ; c'est ainsi qu'on rencontre parfois de vastes zones cicatricielles consécutives de façon indubitable à la disparition globale d'une portion importante de parenchyme. Dans l'ensemble, il se dégage une impression d'anarchie de ce tissu scéléreux ; en aucun point on ne peut observer l'aspect annulaire, presque artistique pourrait-on dire, qui est celui des cirrhoses annulaires habituelles, qu'elles soient atrophiques ou hypertrophiques.

La même diversité règne parmi les lésions du parenchyme hépatique proprement dit. Entre les travées scéléreuses et partiellement infiltrées par une réticulose fibrillaire modérée, les travées hépatiques sont considérablement altérées ; l'absence de réaction hypertrophique nodulaire compensatrice est remarquable et elle explique l'absence de toute organisation annulaire de la sclérose ; les altérations des cellules sont, suivant les points, des plus variables. Certaines plages, souvent centrolobulaires, sont entièrement atteintes de dégénérescence graisseuse. D'autres sont en pleine atrophie avec dégénérescence homogène du cytoplasma, pycnose des noyaux et segmenta-

tion des travées, dont les éléments sont isolés au sein de globules rouges extravasés, de cellules de Kupffer réactionnelles et de fibrilles de réticuline plus ou moins épaissies.

2^o La rate présente une congestion veineuse intense. Les follicules de Malpighi ne contiennent plus que quelques rares lymphocytes qui sont perdus au sein des mailles d'un réticulum qui, de ce fait, est particulièrement visible.

Les artères spléniques sont à peu près conservées ; cependant, leur endothélium est fréquemment turgescent.

La pulpe rouge est le siège d'une congestion de stase considérable. L'infiltration de globules rouges est telle qu'elle masque presque entièrement l'aspect des cordons. Dans ces nappes congestives on n'observe plus que des noyaux épars, des cellules conjonctives méconnaissables et d'assez nombreux polynucléaires.

Dans certaines plages, très étendues, la structure splénique est beaucoup plus altérée encore : on ne voit plus qu'une nappe éosinophile presque homogène, nécrotique et quelques débris de follicules de Malpighi, dont les artères sont obstruées par des cellules endothéliales turgescentes et quelques polynucléaires.

Le tissu conjonctif est réduit au minimum.

OBSERVATION IX

Ictère grave pseudo-lithiasique avec atrophie douloureuse du foie. ÉTIENNE CHABROL et JEAN-LOUIS PARROT. *Bull. Soc. Méd. Hôp.*, 19 mars 1937.

La malade âgée de cinquante-sept ans, entra le 29 mai 1936 à l'hôpital Saint-Antoine, tous ceux qui l'observèrent n'hésitèrent pas à affirmer qu'ils étaient en présence d'un ictère lithiasique : la jaunisse s'était installée brusquement un mois auparavant, au lendemain d'une crise douloureuse siégeant dans l'hypochondre droit et ayant nécessité une piqûre de morphine.

Depuis plusieurs années la malade était coutumière d'accès comparables ; plusieurs d'entre eux s'étaient même compliqués

de nausées ou de vomissements bilieux, et avaient laissé derrière eux des troubles dyspeptiques et une répugnance élective vis-à-vis de la viande et des graisses.

En s'installant pour la première fois dans le cours du mois d'avril 1936, l'ictère affecta d'emblée l'allure capricieuse que l'on prête aux obstructions calculeuses du canal cholédoque : la teinte des téguments fonça en quatre ou cinq jours, puis régressa au point de disparaître presque complètement ; le 30 mai elle subit une recrudescence dont le degré nous fut donné par la cholémimétrie ; le taux de la bilirubine du sang, apprécié par la diazo-réaction limite, atteignit ce jour-là 0 gr. 66 p. 1000, tandis que les urines brun foncé, riches en urobiline et bilirubine, donnaient à l'acide azotique les anneaux colorés de la réaction de Gmelin ; leur tension superficielle, mesurée par la stalagmométrie, était tombée à 876, abaissement bien faible pour affirmer en toute certitude la présence des sels biliaires. Les matières fécales étaient partiellement décolorées.

Devant la persistance et l'intensité de cette jaunisse, et aussi, devant une poussée fébrile légère : 37°6, qui s'était manifestée le soir de l'admission, nous discutâmes l'opportunité de l'intervention chirurgicale, mais bien vite un ensemble de signes nous la fit rejeter : le foie de la malade n'était point perceptible au palper ; on ne pouvait réveiller la moindre sensibilité dans la région vésiculaire et, d'autre part, l'analyse du sang venait apporter trois enseignements de fort mauvais augure, à en juger par les observations que nous avons publiées ici même avec Jean SALLET. Le taux du cholestérol ne dépassait pas 0 gr. 80 p. 1000 ; les sels biliaires faisaient totalement défaut ; le chiffre de la tyrosine exprimé par la méthode de Goiffon atteignait 41 milligrammes. C'étaient là autant de tests biologiques annonçant un fâcheux pronostic à très brève échéance.

En fait, deux jours plus tard, les téguments de l'abdomen étaient le siège de larges ecchymoses, tandis qu'une éruption érythémato-papuleuse tendait à envahir la face antérieure des jambes et des bras ; la diurèse tombait de 1 litre à 500 grammes en vingt-quatre heures. La malade succomba le 3 juin, cinq

jours après son admission, dans un état de torpeur progressive et d'hypothermie.

Nous pensions que son autopsie nous permettrait de découvrir sinon une obstruction du canal cholédoque, tout au moins quelque calcul enclavé dans la voie biliaire annexe. Cette prévision ne fut pas justifiée, comme en témoigne le protocole ci-joint : « Par la pression de la vésicule il est aisé de faire sourdre au niveau de l'ampoule de Vater une bile abondante et noire, relativement fluide : aucune induration, aucune concrétion pigmentaire n'est décelable sur le trajet du canal cholédoque pas plus qu'à la surface de la muqueuse vésiculaire fortement colorée ; il n'y a point d'adénopathies adjacentes ; le pancréas de consistance ferme ne présente à l'examen histologique qu'une très légère sclérose interlobulaire.

Ce qui nous frappa surtout au cours de cette *autopsie*, ce fut l'atrophie démesurée de la glande hépatique : celle-ci ne pesait que 725 grammes. A sa surface, la capsule de Glisson, légèrement ridée, offrait un aspect mamelonné ne rappelant en rien celui des grains roux d'une cirrhose ; la coupe ne dénotait aucune résistance mais faisait découvrir un aspect bigarré dû à la présence de petites plages jaunâtres, plus ou moins arrondies, qui tranchaient nettement sur le fond brun verdâtre du parenchyme.

L'*examen histologique* nous permit de parler d'atrophie jaune subaiguë du foie, en révélant une légère réaction mésenchymateuse, développée dans l'intervalle des foyers d'hépatite dégénérative. Nous regrettons que les phénomènes d'autolyse cadavérique aient empêché l'étude minutieuse des lésions cellulaires qui se traduisaient, en certains points, par une nécrose complète du parenchyme, mais nous pouvons du moins reconnaître que cette stéatose avait une topographie parcellaire et constater que la réaction mésenchymateuse envahissait plusieurs zones d'atrophie hépatique, sous les traits d'une hyperplasie réticulaire.

De loin en loin, les mailles de fibres collagènes semblaient rayonner autour d'un îlot de sclérose insulaire, où l'on peut déceler encore quelques cellules inflammatoires, un bouquet

de pseudo-canalicules et de très rares amas pigmentaires. Exceptionnellement une zone d'hyperplasie parenchymateuse figurait sur les confins de ces foyers fibreux.

Nous compléterons cet examen en soulignant l'intégrité des canalicules biliaires dans les rares espaces de Kiernan où ils étaient reconnaissables ; il ne pouvait être question d'angiocholite.

A la surface du foie, la capsule était manifestement épaissie par le tissu conjonctif adulte. Quant à la vésicule biliaire, elle se présentait avec une muqueuse bien conservée, sans nodules inflammatoires dans l'épaisseur de son chorion ou dans l'intervalle des fibres musculaires. Son péritoine d'enveloppe était le siège d'une réaction scléreuse, surtout appréciable à la périphérie des vaisseaux. C'étaient là des lésions relativement discrètes.

OBSERVATION X

Observation personnelle, recueillie dans le service de M. le professeur agrégé MOREAU. (Hospice de Bicêtre).

M^{me} L..., 54 ans, femme de ménage, entre salle Laënnec le 4 avril 1935 pour un ictère persistant depuis un mois. Le début a été marqué par l'apparition d'un subictère progressif et par une altération de l'état général : amaigrissement, fatigue, asthénie.

L'ictère s'accompagnait dès le début de décoloration des matières et de cholurie. Il était en outre sujet à des variations dans son intensité. A aucun moment il ne s'était accompagné de phénomènes douloureux ni infectieux.

La malade n'a qu'un antécédent important à signaler : en janvier 1934 elle aurait eu une hémorragie intestinale de sang rouge pendant deux ou trois jours. Elle a eu deux enfants, un actuellement âgé de 30 ans, un mort à 17 ans de grippe maligne. Elle n'a pas eu de fausses couches. Depuis 6 mois elle n'est plus réglée.

L'examen clinique pratiqué le 5 avril montre l'existence

d'un ictère franc peu foncé, généralisé aux téguments et aux muqueuses.

L'abdomen est météorisé et il est difficile d'apprécier les limites du foie qui semble dépasser le rebord costal de 2 travers de doigts.

La rate est perceptible sur trois travers de doigts, non palpable.

Il n'y a pas de circulation collatérale. On note un léger œdème malléolaire. Le pouls est à 84, la T. A. : 13-8.

L'examen général est par ailleurs négatif, les pupilles réagissent, les réflexes sont normaux.

En raison de cet ensemble de symptômes, on pense à la possibilité d'un ictère catarrhal prolongé, cependant le météorisme abdominal et l'œdème malléolaire font suspecter une cirrhose avec ictère.

Quelques jours après son entrée la malade présente une poussée fébrile et douloureuse suivie d'accentuation de l'ictère : La fièvre s'est élevée brusquement de 37 à 39°5 avec frissons, malaise général. En même temps se produisent de vives douleurs abdominales prédominant dans l'hypochondre droit, douleurs avec nausées et malaise général intense.

Le lendemain l'ictère fonce, les urines sont acajou, les selles décolorées. Cette poussée dure du 8 au 10 avril et fait penser qu'il s'agit plutôt que d'une cirrhose, d'un épisode infectieux de cholécystite ou d'angiocholite au cours de l'évolution d'une lithiase biliaire.

Pendant cette poussée on note une oligurie, la quantité d'urines est passée de 1.500 centimètres cubes à 5.000 centimètres cubes par jour.

La défervescence se fait bientôt progressivement en lysis jusqu'au 12 avril, elle est suivie d'une crise polyurique. Dans les urines : pigments, sels biliaires, urobiline.

Pendant les deux semaines suivantes l'état reste stationnaire, l'ictère ne varie plus et divers examens complémentaires sont pratiqués :

+ une cholécystographie avant et après ingestion tétraiodée ne montre pas d'ombre vésiculaire ;

— l'examen hématologique ne révèle rien d'anormal.

— Il n'a pas été possible de pratiquer chez cette malade de tubage duodénal.

— Enfin, pas de syndrome rénal surajouté : pas d'albuminurie, pas de cylindrurie, ni hématies ; ni leucocytes dans le culot de centrifugation.

Azotémie entre 0,20 et 0,22 à plusieurs examens.

Vers la fin avril et le début de mai, la malade fait plusieurs poussées fébriles à 37°9, s'accompagnant chaque fois de douleurs de la région du foie et d'accentuation de l'ictère. L'ictère persiste entre ces crises, quoique moins marqué. L'état général commence à s'altérer sérieusement (anorexie, nausées, vomissements, amaigrissement important).

Au début de mai on constate une accentuation progressive et notable de l'œdème des membres inférieurs et l'apparition d'une ascite libre, peu abondante, une ponction exploratrice est pratiquée : liquide citrin, réaction de Rivalta négative, lymphocytes et mononucléaires nombreux, quelques polynucléaires. Pas d'hématies, pas de cellules néoplasiques, quelques cellules endothéliales. Le foie est devenu impossible à palper. La rate est percutable.

Le 8 mai la malade fait une hémorragie intestinale de sang rouge de moyenne abondance (100, 200 grammes).

L'ensemble de ces symptômes fait revenir sur le diagnostic de lithiase et oriente à nouveau sur la recherche d'une cirrhose que semble justifier l'existence d'une ascite avec œdèmes, atrophie du foie avec splénomégalie modérée, ictère variable et altération progressive de l'état général.

Mais on ne trouve pour expliquer cette cirrhose aucune intoxication, aucune maladie infectieuse. La réaction de Wassermann était négative et rien dans les antécédents de la malade ne faisait suspecter la syphilis.

Dans ces conditions l'état de la malade périlissant et retenant l'existence de poussées fébriles douloureuses coïncidant avec la recrudescence de l'ictère, malgré l'ascite, malgré les renseignements radiologiques négatifs, on se décide à faire une laparotomie exploratrice le 3 juin.

On évacue une ascite d'aspect citrin, 6 litres environ. Les voies biliaires sont libres. La vésicule est petite, il n'existe pas de calculs, ni dans le cholédoque ni dans la vésicule biliaire. Pas d'adénopathies hilaires, mais le foie apparaît petit sans périhépatite. Sa face inférieure est parsemée de nodules saillants, irréguliers, de couleur fauve, qui évoquent à l'esprit du chirurgien l'idée d'un néoplasme secondaire du foie. L'ascite, les œdèmes, l'ictère et la cachexie semblent corroborer ce diagnostic.

L'existence de ces formations à la surface du foie évoque immédiatement l'idée d'un néoplasme nodulaire du foie et conduit le chirurgien à limiter l'exploration opératoire à ces constatations.

Les suites opératoires sont normales, mais après 4 ou 5 jours la température s'élève jusqu'à 39 et oscille entre 38 et 39 avec les mêmes caractères. En même temps la malade s'affaiblit sans que l'ictère varie, plutôt jaune paille d'ailleurs que jaune d'or.

Vers le 15 juin la température est revenue à la normale. L'ictère persiste avec les mêmes caractères. L'ascite se reproduit rapidement et devient abondante.

Du 15 au 30 juin, on ne note pas de variations d'intensité de l'ictère, pas de poussées fébriles ou douloureuses, pas de nouvelles hémorragies. Mais l'état général s'affaiblit progressivement.

Une ponction d'ascite est faite le 30 juin. La température qui oscillait entre 37 et 37°9 monte brusquement à 38°9 le 5 juillet et la malade meurt un mois après l'intervention.

A l'autopsie, le 6 juillet :

Poumons, appareil cardi-aortique normaux.

Abdomen : ascite 6 litres environ, tractus digestif normal, pas de traces de néoformation. Reins normaux.

La rate pèse 105 grammes légèrement congestive.

Le foie ne pèse que 700 grammes, il n'y a pas de périhépatite. Sa surface est de coloration brun rouge, sa surface est lisse, non granuleuse mais elle présente une vingtaine de nodules en plateau légèrement surélevés, jaunâtres, granuleux, durs, de

grosseur variable de celle d'une cerise à celle d'une noix ; les nodules très gros sont formés par la confluence des plus petits. Leur coloration tranche sur celle du parenchyme voisin qui est brun foncé. Ces nodules sont disséminés de façon inégale, sans ordre.

Rien ne rappelle l'aspect clouté, ni granuleux de la cirrhose de Laënnec. La consistance est sensiblement celle d'un foie normal, très différente de celle d'un foie scléreux.

A la coupe l'aspect du lobe droit est très particulier : il est jaune chamois et rouge rappelant un foie de spirochétose, il présente un aspect aréolaire très particulier rappelant la lobulation exagérée d'un foie examiné en coupe à faible grossissement. Le lobe gauche est à la coupe rouge brun. Mais ici comme le lobe droit sur la coloration rouge brun du parenchyme apparaissent les tranches de section des nodules profonds, nodules jaunâtres arrondis, de consistance plus ferme que le reste du parenchyme.

Les voies biliaires principales et accessibles sont normales, il n'y a pas d'adénopathies.

A l'examen microscopique : (Dr Guy ALBOT).

Ce qui fait la caractéristique de ce cas c'est la grande variabilité dans l'intensité des lésions suivant le point considéré.

La capsule de Glisson est plissée comme dans tous les ictères graves par atrophie jaune aiguë du foie. Elle est modérément épaissie. Au dessous d'elle il existe une zone assez importante où toute trace du tissu hépatique a disparu et est remplacé par du tissu conjonctif jeune.

Au fur et à mesure qu'on avance en profondeur, les lésions deviennent un peu moins massives mais présentent cependant des aspects très différents suivant ces points.

Parfois c'est l'aspect d'une cirrhose peut-être un peu aiguë. Bande de tissu conjonctif assez grêle délimitant des îlots d'hyperplasie nodulaire très volumineux comme cela se voit dans certaines cirrhoses à tissu conjonctif peu dense. En de nombreux points les cellules qui les constituent sont frappées d'une dégénérescence graisseuse généralisée importante, et prédominant dans la région des veines centro-lobulaires quand celles-ci sont encore reconnaissables. Le remaniement structural carac-

téristique du foie cirrhotique est assez avancé en ce sens qu'à part quelques rares points il est difficile de retrouver les différents éléments portes ou sous-hépatiques qui ont été étouffés par la sclérose.

En d'autres points au contraire, c'est une atrophie jaune aiguë du foie : dégénérescence atrophique et grasseuse centro-lobulaire, conservation approximative de la périphérie des lobules. Mais déjà tendance à la transformation scléreuse de certaines zones dégénérées et tendance à l'hyperplasie nodulaire de certaines régions conservées.

Il existe une 3^e variété d'aspect caractérisé de la façon suivante : les zones dégénératives existent, surtout centro-lobulaires, l'hyperplasie nodulaire est marquée, mais la sclérose est assez peu abondante ce qui réalise localement l'aspect décrit sous le nom d'hépatite nodulaire hypertrophique.

Rate : on note une très légère sclérose périartérielle d'aspect jeune, un grand nombre d'éléments macrophagiques. Les sinus sont remplacés par des lacs de sang.

OBSERVATION XI

Recueillie dans le service de M. le professeur agrégé MOREAU.
Hospice de Bicêtre.

Malade L..., âgée de 46 ans, entre dans le service le 12 mars 1937 pour un ictère franc d'apparition récente.

Antécédents. Pas de spécificité décelable à l'interrogatoire, non plus que par la clinique et les examens complémentaires.

Pas d'antécédent évident d'éthylisme. L'interrogatoire n'en retrouve pas la notion. Il n'existe aucun signe nerveux ou digestif d'imprégnation éthylique.

A été traitée au mois de septembre 1933 pour une épisode pulmonaire aigu, sans B. K. dans l'expectoration. Un léger épanchement pleural de la base droite avait alors été constaté. L'évolution s'était faite en un mois vers la guérison, sans récive depuis lors.

Histoire de la maladie :

C'est en somme assez brusquement et vers le 4 mars 1937 que la maladie débute. Un peu de fatigue, sans fièvre évidente fut le seul signe qui précéda l'apparition de l'ictère.

L'ictère évolue isolément. Les téguments, les muqueuses deviennent jaunes ; et l'on note la teinte foncée des urines, la décoloration des selles.

Examen de la malade à son entrée dans le service le 12 mars 1937. Ce n'est qu'à cette date que l'asthénie augmentant la malade entre dans le service.

Malade fatiguée, mais ne présente nulle torpeur, ni agitation,

La température est basse atteignant à peine 37°. Les signes sont ceux d'un ictère évident. Les téguments ont une coloration jaune d'or ; les muqueuses sont teintées. Les urines sont foncées contenant en abondance pigments et sels biliaires ainsi qu'urobiline.

De plus on note d'emblée l'existence d'une glycosurie que le dosage évalue à 7 gr. 14 par litre.

Il n'existe aucune hémorragie, on constate pourtant des pétéchies au niveau de l'abdomen et des membres inférieurs.

L'examen montre :

Un foie de dimension normale. Il n'est pas ptosé, sa limite inférieure affleure le rebord des fausses côtes à droite.

La rate est normale.

L'abdomen n'est nullement ballonné, il n'y a pas trace d'ascite.

Ce sont là les seuls symptômes car il n'existe ni prurit, ni bradycardie, aucun signe digestif, la langue n'est pas saburrale. Il n'y a aucune douleur, aucun vomissement. Les matières sont couleur mastic, mais normales en quantité et en apparence.

Tel est l'aspect de la malade à l'entrée, et le tableau n'est pas éloigné de celui d'un ictère catarrhal banal.

Évolution : Pourtant l'état général ne tarde pas à s'altérer.

La température reste basse. Mais surtout l'asthénie progresse et fait place peu à peu à une torpeur progressive que remplacent de temps à autre des phases d'agitation de courte durée.

L'ictère fonce chaque jour sans rémission, ainsi que les urines.

Les selles sont totalement blanches. Des hémorragies gingivales apparaissent en même temps que s'accroît le purpura.

L'abdomen se météorise, et l'on note l'existence d'une très légère ascite, décelable dans les flancs.

En même temps : œdème léger bilatéral des membres inférieurs, responsable de l'augmentation de poids de la malade qui passe de 51 kg. 900 à son entrée à 52 kg. 300 le 22 mars.

Mais surtout si la rate reste en apparence normale, le foie par contre semble chaque jour s'atrophier, atteignant 15, 14 centimètres sur la ligne mamelonnaire.

En même temps commencent vers le 21 mars à apparaître des douleurs. Douleurs siégeant à l'épigastre et au niveau de l'hypochondre d'une grande intensité et arrachant la malade à sa torpeur, irradiant vers l'épaule et vers la colonne vertébrale, douleurs qui par certains caractères sont véritablement transfixiantes.

En résumé on voit peu à peu apparaître le tableau d'un ictere grave avec atrophie progressive du foie, et la mort survient en pleine torpeur le 25 mars 1937.

Cette insuffisance hépatique demeure pendant toute l'évolution isolée : pas d'albuminurie, pas de cylindrurie, urée sanguine 0 gr. 25.

Un examen de sang pratiqué le 19 mars montre une anémie légère à 3.580.000 avec 60 % d'hémoglobine, une hyperleucocytose à 20.200 avec :

72 % polys neutro,
1 % baso,
2 % éosino,
3 % monocytes,
12 % grands monos,
8 % moyens monos,
2 % lymphos.

L'épreuve du galactose montre l'importance de la participation hépatique dès le 17 mars 1937 :

— de 8 à 12 heures : 45 gr. $\frac{0}{100}$;

— de 10 à 12 heures : 50 gr. $\frac{0}{100}$;

— de 12 à 18 heures : traces :

— de 18 heures à 8 heures : 0.

La réaction de B. W. est négative.

A l'autopsie : A l'ouverture de l'abdomen léger épanchement péritonéal sérofibrineux.

Foie atrophie, 650 grammes, flottant dans son enveloppe. Il n'y a pas de périhépatite. Le foie apparaît rouge brun, lisse, sur ce fond rouge brun apparaissant des noyaux jaunâtres de dimensions variables de 1 centimètre à 4 centimètres, disposés sans ordre, fermes au toucher.

A la coupe le foie est mou, il n'est nullement sclérosé. Ici encore sur la coupe brun foncé du parenchyme apparaît de couleur jaune chamois la tranche de section des nodules profonds.

La rate est légèrement hypertrophique, elle pèse 200 gr. elle apparaît légèrement congestive à la coupe.

Les voies biliaires sont normales.

Les autres appareils : reins, pancréas, surrénales paraissent normaux.

Poumons, cœur : normaux.

Tout au plus peut-on signaler une pachypleurite de la base droite.

Examen anatomo-pathologique : (Dr Guy ALBOT).

L'aspect diffère un peu suivant les régions envisagées. En certains points il s'agit d'une atrophie massive aiguë. Tout l'espace compris entre les veines centro-lobulaires et les espaces portes, c'est-à-dire tout le parenchyme hépatique est occupé par un tissu conjonctif jeune fibrillaire riche en histiocytes et quelquefois même en lympho. Des anciennes cellules hépatiques on ne retrouve que des débris sous forme de pseudo-canalicules biliaires.

En d'autres points à côté d'aspects semblables on note l'existence de nodules d'hyperplasie compensatrice nodulaire portale, vaguement arrondis, qui témoignent d'une certaine tendance à la réparation. Quel que soit l'endroit envisagé et même lorsqu'il y a un certain degré d'hyperplasie nodulaire, il est remarquable de noter que tous les espaces portes et toutes

les veines centro-lobulaires, entourées d'un tissu conjonctif dense, qui les met bien en évidence, peuvent être facilement repérés. Il y a bien un peu d'hyperplasie nodulaire compensatrice paraportale déjà signalée, mais la destruction rapide du tissu, l'édification tout à fait rudimentaire de l'hyperplasie n'ont pas pu entraîner « l'Umbau », c'est-à-dire le bouleversement structural qui est la caractéristique de la cirrhose.

OBSERVATION XII

Recueillie dans le service de M. le professeur agrégé MOREAU (Hospice de Bicêtre).

M^{me} B..., âgée de 63 ans, cuisinière, entrée le 8 juin 1937, salle Laënnec, présentant un ictère intense.

Sur le début de cet ictère il est difficile d'avoir des renseignements précis. L'interrogatoire en effet chez cette malade loquace et euphorique qui répond sans précision aux questions posées est particulièrement difficile.

Il semble cependant que le début ait été insidieux, sans douleurs, sans température, sans troubles digestifs ; c'est quinze jours environ avant son entrée que l'ictère semble avoir débuté ; un mois auparavant elle aurait présenté une hématomèse abondante.

Dans les antécédents on ne relève aucune maladie importante. Depuis plusieurs mois elle se plaignait de douleurs rhumatismales. Son état général s'est peu à peu altéré. C'est par ailleurs une éthylique avérée.

A l'examen : juin 1937 : On est en présence d'une malade fortement ictérique, l'ictère est généralisé aux téguments et aux muqueuses conjonctivales et buccales. C'est un ictère jaune foncé, intense. Les urines sont rares, 500 centimètres cubes, acajou, riches en pigments biliaires, en urobiline et en sels biliaires. Les matières sont décolorées. Il n'y a pas de prurit.

L'abdomen est augmenté de volume, très-météorisé. On ne décèle pas d'ascite. Le foie et la rate sont impalpables.

Le pouls rapide bat à 120. La T. A. est élevée à 41-42.

Au cœur : léger souffle systolique de la base. Pas de souffle de la pointe, pas de bruit de galop.

Les poumons sont normaux.

L'examen neurologique ne décèle rien d'anormal.

Le temps de saignement est à 3 minutes $1/2$; le temps de coagulation à 9 minutes.

Une numération globulaire donne les chiffres suivants :

Hémoglobine : 90 %.

G. R. : 4.020.000.

G. B. : 7.800.

Polys : 87 %.

Monocytes : 4 %.

Grands mono : 2 %.

Moyens monos : 5 %.

Lympho : 2 %.

Peu à peu l'agitation de la malade diminue ; la somnolence s'installe et le lendemain matin 20 juin, la malade est en plein coma. Il y a de l'incontinence des urines et des matières. L'examen neurologique est négatif. La ponction lombaire est normale.

Différents examens sont encore pratiqués : l'urée sanguine est à 0 gr. 70, le B. W. est négatif. Dans les urines il n'y a pas de sucre, pas d'albumine. Un culot urinaire montre l'existence de nombreux leucocytes et quelques hématies ; il existe de nombreux cylindres granuleux.

La malade meurt le soir même.

A l'autopsie :

Aorte légèrement athéromateuse.

Cœur normal.

Symphyse pleurale étendue des deux plèvres. Les poumons sont normaux. Dans le péritoine il existe une légère ascite hémorragique.

La rate est putréfiée, de volume normal.

Le pancréas est normal. Il n'y a pas d'obstacle sur les voies biliaires. Le foie très diminué de volume, pèse 600 grammes. Il présente par endroits des zones de cadavérisation avancée, mais surtout il semble ratatiné. La capsule est plissée par endroits ; sur la surface du foie font saillie des nodules diffus, légèrement saillants, parfois confluent, jaunâtres, sans induration. Les nodules prédominent sur le lobe droit, mais existent sur tous les lobes.

A la coupe le parenchyme apparaît rouge foncé sans induration. Il existe de nombreux îlots jaunâtres confluent, sur toute l'épaisseur de la coupe.

On prélève un fragment sur le lobe droit.

Les reins sont de volume normal. Ils présentent un aspect scléreux à la coupe. Sur le rein droit on trouve dans le calice inférieur une petite quantité de pus. Pas de modification de la loge rénale.

Examen microscopique (Dr Guy ALBOT).

La capsule de Glisson est légèrement épaissie, scléreuse et vallonée. Le tissu hépatique sous-jacent est le siège de lésions atrophiques scléreuses parcellaires où l'on voit alterner des îlots arrondis d'hyperplasie nodulaire, des cellules hépatiques et des plages entières de tissu conjonctif plus ou moins dense dans lequel on retrouve remarquablement reconnaissables les espaces portes, les veines centro-lobulaires et entre eux quelques débris de travées hépatiques sous forme de pseudo-néo-canalicules biliaires.

Dans la profondeur on trouve la même disposition peut-être moins accusée.

Dans l'ensemble l'impression dégagée est celle de la caricature d'une cirrhose : on trouve bien des bandes de sclérose annulaire mais leurs anneaux sont irréguliers et inégaux, et leur densité est ou considérable ou très grêle, on trouve bien un certain degré d'hyperplasie nodulaire du parenchyme hépatique encore reconnaissable, mais cette hyperplasie est peu accentuée, peu nodulaire et tranche seulement par contraste avec l'importance du tissu scléreux.

CONCLUSIONS

Entre l'ictère grave classique par atrophie jaunée aiguë et les cirrhoses proprement dites existent donc incontestablement des **complexes anatomo-cliniques** qui, par des degrés insensibles les relient l'un à l'autre.

Entre ces deux extrêmes se placent en effet des *hépatites d'allure de moins en moins rapide, de plus en plus lente*. A côté de l'*atrophie subaiguë* qui ne rentre pas à proprement parler dans le cadre de ces cirrhoses atrophiques subaiguës décrites ici, et qui se caractérisent anatomiquement, outre la dégénérescence centro-lobulaire, par un simple épaissement de la trame réticulée du lobule, sans que l'on puisse ici parler de réaction conjonctive, se place :

L'**atrophie subchronique du foie**, c'est elle qui forme le substratum anatomique de ces **cirrhoses atrophiques subaiguës**. D'autres appellations d'ailleurs lui ont été données parmi lesquelles : celle de *cirrhose cicatricielle aiguë*, et tout dernièrement celle d'**ictère grave prolongé cirrhogène**. Quelle que soit la dénomination, toutes celles employées soulignent les caractères principaux de ce syndrome anatomo-clinique :

A savoir leur *allure aiguë ou subaiguë* qui les placent

déjà dans le cadre clinique des cirrhoses aiguës, et le caractère particulièrement atrophique des lésions hépatiques.

Cliniquement en effet elles appartiennent au cadre des *cirrhoses aiguës* dont elles ont toute la symptomatologie habituelle : l'ictère, souvent d'allure banale au début, va bientôt en effet s'accompagner de tout un cortège de symptômes inquiétants : l'état général s'altère progressivement, parfois très rapidement, des œdèmes, de l'ascite apparaissent, des hémorragies surviennent, la température s'élève. La durée de l'évolution est celle observée dans les cirrhoses aiguës, puisqu'en moyenne elle ne dépasse pas le 4^e mois.

Anatomiquement nous avons souligné l'importance de l'*atrophie du foie* que l'on y observe généralement, mais il faut insister particulièrement sur l'importance de l'*examen microscopique* qui par la disposition et le caractère particulier des lésions observées permet en effet bien souvent d'affirmer seul un diagnostic qui reste cliniquement toujours très difficile.

Rappelons l'importance des lésions dégénératives qui rappellent celles que l'on observe dans l'*atrophie jaune aiguë du foie*. Ces lésions ne sont pas toujours exactement centro-lobulaires, elles peuvent atteindre par place tout le lobule au point que toute trace de parenchyme hépatique a parfois disparu.

Ces zones dégénérées sont progressivement remplacées par du tissu collagène, mais la topographie diffuse de cette sclérose, son aspect récent, l'absence en particulier de disposition annulaire en font des lésions très différentes de celles observées au cours des cirrhoses

annulaires banales. Au tissu conjonctif dense fibreux, organisé, à disposition annulaire, géométrique, de la cirrhose banale, s'oppose ici un *tissu conjonctif jeune abondamment vascularisé et infiltré de lymphocytes*. Ce tissu conjonctif jeune à *disposition très anarchique* est tantôt réparti en îlots tantôt étalé par grande plage.

Enfin, on n'observe pas malgré l'importance de ces lésions à caractère très anarchique, de bouleversement structural aussi important que celui observé dans les cirrhoses annulaires. Nous avons vu en effet que souvent, malgré le développement marqué du tissu conjonctif, la *disposition générale du parenchyme reste relativement reconnaissable en beaucoup d'endroits* : on repère facilement les territoires lobulaires grâce à la persistance des espaces portes et des veines centro-lobulaires dont la disposition réciproque n'est pas changée.

Dans quelques cas cependant d'évolution plus chronique se produit aux dépens des éléments restés sains du parenchyme une ébauche de régénération. Il se forme alors des *nodules d'hyperplasie compensatrice* qui refoulent à la périphérie le tissu conjonctif néoformé. Le processus dégénératif passe alors au second plan. Le tissu conjonctif s'organise, il se forme des bandes et des anneaux de sclérose. Il y a alors formation d'une véritable cirrhose avec cette caractéristique qu'il s'agit là d'une *cirrhose à très gros noyaux*. Ce sont ces formes à évolution particulièrement lente et décrites autrefois par MARCHAND, qui constituent le dernier chaînon unissant les cirrhoses vraies à ces formes dégradées de l'atrophie jaune aiguë que sont ces cirrhoses atrophiques subaiguës.

On voit donc qu'entre l'ictère grave par atrophie hépatique aiguë et la cirrhose de Laënnec existe toute une série de complexes qui tant par leur clinique, que

par les lésions anatomo-pathologiques qu'ils présentent, relie l'une à l'autre ces deux modalités anatomo-cliniques.

Il nous a paru intéressant d'attirer à nouveau l'attention sur ces variétés de cirrhoses aiguës. Malgré leur rareté, elles nous ont paru intéressantes en effet à plus d'un titre, ne serait-ce que par leur *importance nosologique*.

Vu : le Doyen, Vu : le Président de la thèse,
TIFFENEAU. LEREBoullet.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALBOT (Guy). — Hépatites et cirrhoses (*Thèse Paris* Masson, 1931).
- ALBOT (Guy). — Encyclopédie médico-chirurgicale (*Le Foie*, 1937).
- AUBERTIN. — Effets tardifs du chloroforme (*Thèse Paris*, 1906).
- ANTONELLI. — Sur une forme singulière d'atrophie subaiguë du foie avec sclérose disséminée et symptômes cirrhotiques (*Il Policlinico*, t. XXX, fasc. IV, avril 1926).
- BAILLOT. — Ictère catarrhal prolongé (*Thèse Paris*, 1928).
- BEINIS. — Intoxication par le tétrachlorétane (*Thèse Paris*, 1931).
- BLASCHKO. — Épidémie d'atrophie jaune à la suite de Salvarsan (*Dermatologische Wochenschrift*, n° 29, 1921).
- BOIDIN, ALBOT, ROUQUÈS. — Ictère grave toxique par le tétrachlorétane chez une ouvrière perlière (*Bull. et Mémoires Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 4 juillet 1930).
- BRAUN. — Chirurgische Eingriffe bei akuter und subakuter Leberatrophie (*Klin. Woch.*, t. I, n° 51, 16 décembre 1922).
- BREUER. — Über einen Fall von subakuter gelber Leberatrophie (*Munch. med. Woch.*, 1922, p. 666).
- COT. —
- CACHERA, CAROLI, DEPARIS. — Les formes hydropiques de l'ictère catarrhal (*Paris-Médical*, 17 mai 1936).
- CAROLI. — Les hépatites ictérogènes de la lithiasc (*Thèse Paris*, 1932).
- CHABROL. — Les Ictères (Masson, 1932).
- CHABROL et COTTET. — A propos d'un cas d'ictère infectieux avec atrophie subchronique du foie (*Bull. et Mémoires Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 20 mai 1932).
- CHABROL, COTTET et CACHIN (Marcel). — Les cirrhoses biliaires malignes (*Bull. et Mémoires Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 29 mai 1933).
- CHABROL et PARROT. — Ictère grave pseudolithiasique avec atrophie douloureuse du foie (*Bull. et Mémoires Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 28 mars 1937).

- CHIRAY, ALBOT, BOSQUET. — Ictère catarrhal prolongé (*Arch. Mal. appareil digestif*, 1934).
- CHIRAY, ALBOT, BOUVRAIN. — L'ictère grave prolongé cirrhogène par atrophie subaiguë du foie (*Bull. et Mémoires Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 22 janvier 1937).
- CORNIL et RANVIER. — Traité d'anatomo-pathologie.
- DÉROT (M^{me}). — Les hépatonéphrites (*Thèse Paris*, 1937).
- FIESSINGER, BRODIN, WOLFF. — Ictères des perlières. Hépatite toxique par le tétrachloréthane (*Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 22 juillet 1922).
- FIESSINGER et WOLFF. — Les ictères des perlières et les hépatites par le tétrachloréthane (*Ann. de Méd.*, t. XII, n° 4, octobre 1922).
- FIESSINGER, BRODIN. — Le syndrome ictéro-ascitique des hépatites scléreuses (*Presse Médicale*, n° 12, 9 février 1924).
- FIESSINGER. — Les cirrhoses subaiguës (*Revue générale de clinique et de thérapeutique*, 26 octobre 1929).
- FIESSINGER et ALBOT (G.). — L'atrophie jaune subaiguë du foie (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 24 janvier 1930).
- FIESSINGER, ALBOT et THIÉBAULT. — Les poussées d'hépatite parenchymateuse au cours de l'évolution des cirrhoses alcooliques du foie (*Presse Médicale*, 1932, n° 46).
- FIESSINGER, ALBEAUX-FERNET. — Ictère grave dû à intoxication cinchophénique (*Bull. et Mémoires Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 6 novembre 1933).
- FILLIOL. — Les ictères parathérapeutiques (*Thèse Paris*, 1929).
- GARNIER et REILLY. — Observations d'ictère grave avec atrophie jaune aiguë du foie (*Bull. et Mémoires Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 27 juin 1919).
- GILBERT et LEREBoullet. — Des cirrhoses alcooliques avec ictères (*Bull. Soc. Biologie*, 6 juin 1908).
- GOLAY. — Ictères graves syphilitiques (*Annales des maladies vénériennes*, 1922).
- HANOT. — Sur la cirrhose atrophique à marche rapide (*Arch. Gén. de Méd.*, 1882, p. 641).
- HERLITZ, NÖRDEN. — Atrophie jaune subaiguë au cours d'une épidémie d'ictère catarrhal (*Acta paediatrica*, 10 août 1926).
- HERXHEIMER. — Ueber akute gelbe Leberatrophie (*Beit path. Anat.*, LXXII, 1923, p. 56-91 et 349-417).
- IIUTINEL, HUDELO. — Syphilis hépatique (*Ann. Méd. Expérimentale*, 1890).

JEULAIN. — Intoxication par le tétrachlorétane (*Thèse Paris*, 1933).

JUDD et BEAVER. — Akute and subakute atrophy and evolution of toxic cirrhosis review of 22 cases (*Arch. Surgery*, 24, 775-797, mai 1932).

KUTSCHERA. — Ueber die Beziehungen von subakuter gelber Leberatrophie zur granularen Cirrhose (*Wien. klin. Woch.*, n° 41, 11 octobre 1923).

LAIGNEL-LAVASTINE, GABLOT (M^{me}), LECOMTE, GAULTIER. — Étude anatomo-clinique d'un cas d'ictère grave prolongé cirrhogène (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 31 mai 1937).

LAZERAT. — L'ictère grave chez les syphilitiques traités (*Thèse Paris*, 1926).

LEPEHNE. — Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege; die subakute und subchronische Leberatrophie (*Münch. med. Woch.*, décembre 1928).

LEPEHNE. — Akute gelbe und subakute Leberatrophie (*Deutsche med. Woch.*, juillet 1921, p. 800).

LÉPER, ROY, PERREAU, VARAY. — L'œdème des hépatites ictériques graves (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 13 juillet 1936).

LÉPER, LEMAIRE et VARAY. — Formes aiguës, subaiguës et chroniques de l'hépatite ictérique maligne (*Le progrès Médical*, 17 avril 1937).

LÉPER. — Les hépatites, Masson, 1937.

LÉWY. — Pseudocoliques hépatiques des cirrhoses du foie avec atrophie (*Wien. klin. Woch.*, n° 34, 35, 1924).

MAILLORY. — Cirrhosis of the liver. Five different types of lesions from which it may arise (*Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 22, 69, mars 1911).

MARCHAND. — De l'évolution d'une atrophie aiguë vers une hyperplasie nodulaire multiple (*Zieglers Beitrage*, 17, 1895).

MARKOFF (M^{lle}). — Cirrhoses atrophiques post-hypertrophiques (*Thèse Paris*, 1905).

MENNECIER. — Les ictères de l'acide phényl-quinoléine-carboxylique (*Thèse Paris*, 1931).

MOSSÉ. — L'ictère grave (*Thèse Paris*, 1879).

PAULEY. — Un cas d'ictère grave par acide picrique (*Lyon Médical*, n° 2, 1917).

PRATT and STENGEL. — Toxic cirrhosis resulting from acute liver atrophy (*American Journal of the medical Sciences*, janvier 1927).

- REICHE. — Cirrhoses aiguës du foie (*Deutsches Arch. für klin. Med.*, t. CLI, fasc. V et VI, juin 1926).
- ROMME. — Ictère toxique des ouvriers des usines de guerre (*Presse Médicale*, 26 avril 1917).
- SCHRUMPF. — Analyse anatomo-clinique et biologique d'un cas d'atrophie massive aiguë du foie (*Ann. d'anatomie pathologique*, avril 1935).
- SEYFARTH. — Zur pathologischen Anatomie der akuten gelben Leberatrophie (*Deutsche med. Woch.*, 1921).
- STEWART. — Intoxication par le trinitrotoluène (*Bull. of Roy. Soc. of med.*, 31 janvier 1931).
- STRAUSS. — Ueber subakute Leberatrophie mit Aszitis und dessen Beziehungen zur Leberzirrhosis (*Deutsche Med. Woch.*, 1921).
- HUGH THURSFIELD. — Ictère secondaire à l'intoxication par trinitrotoluène (*British Med. Journal*, 4 novembre 1916).
- TILITCHEFF. — Intoxication par le tétrachlorure de carbone (*Thèse Paris*, 1937).
- TILLGREEN et HARRY BLOMSTROM. — L'atrophie jaune subaiguë peut-elle guérir (*Acta medica Scandinavica*, 1926).
- TZANCK et CACHIN (M.). — Ictère grave de la syphilis précoce (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, février 1936).
- UMBER. — Akute and subakute Leberatrophie (*Klin. Woch.*, 1922).
- VILLARET et Justin BEZANÇON. — Traité de pathologie interne (ROGER, WIDAL, TEISSIER), Masson, 1928, fasc. XXVI, p. 471).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	1
HISTORIQUE	4
ÉTIOLOGIE	16
CLINIQUE	30
ANATOMO-PATHOLOGIE.....	39
DIAGNOSTIC	49
OBSERVATIONS	57
CONCLUSIONS	95
BIBLIOGRAPHIE	99

SAINT-AMAND (CHER), FRANCE. — IMPRIMERIE BUSSIÈRE. — 1-4-1938.

